

Klinik für Strahlenheilkunde

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Roland Felix

Medizinische Fakultät Charité der

Humboldt-Universität zu Berlin

Hochauflösende farbkodierte Duplexsonographie von Hauttumoren

In-vitro-, tierexperimentelle und klinische Studien zur Signalverstärkung durch d- galaktosehaltige Ultraschallkontrastmittel

Zur Erlangung der venia legendi

vorgelegt der

Medizinischen Fakultät

Charité

der Humboldt-Universität zu Berlin

als Habilitationsschrift

von

Dr. med. Ralf-Jürgen Schröder

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Roland Felix

Berlin 2000

Abstract

A new injection system combines the advantages of bolus and of continuous application of ultrasound contrast agents. This study evaluated the optimal combination of basic and bolus flow rates in power Doppler sonography using two different types of vitro vessel models. The flow of an in vitro circulation model consisting of a wide or small lumen vessels was visualized by power Doppler ultrasound. The intensity of colour Doppler signal was assessed subjectively by three observers using a six step scale (optimal: degree 5). The objective signal intensity was measured by a CW-Doppler probe and a computed system. Using a basic flow rate of 1 ml/min., approximately optimal results were reached. This basic flow rate enabled an almost optimal visualization of the vessel lumen with sufficient free range for repeated, well visible bolus injections. Thus, the use of the new injection system combining bolus and continuous injection of contrast agent improves medical and economic use of signal enhancing agents in power Doppler sonography.

The aim of the next study was to evaluate the reliability of plain and enhanced colour Doppler sonography in visualization of intratumoral vascularization as a sign of malignant angiogenesis. Therefore, malignant melanomas of the histological type B16-F1 which had been implanted in mice were examined by sonography. The majority of these tumours was localized intracutaneously, the minority subcutaneously. Various B-mode aspects, colour Doppler criteria, and spectral Doppler parameter were evaluated before and after i.v.-application of an ultrasound signal enhancer. After sonographic examination, all tumors were analyzed histologically with semiquantitative grading of tumoral vascularization. Despite the higher mean volume of the subcutaneous tumours, the percentage of tumors with visible intratumoral vessels was not higher than in intracutaneous tumors on plain images. Enhanced, the sonographical vascularization of subcutaneous tumors seemed to be superior to this of the intracutaneous. The signal enhanced mode was definitely superior to plain Doppler in showing the intratumoral vessels as a sign of angiogenesis. The intratumoral vascular structure could be sufficiently analyzed the minority of all tumors by plain Doppler, but in more than 90 % after application of the signal enhancing agent. Intracutaneous tumors had a more compact vascular structure than subcutaneous. Despite the missing direct correlation between the sonographically and the histologically determined degree of tumour vascularization the correlation was improved after application of the signal enhancer. Only the enhanced colour Doppler sonography provides valuable noninvasive information about angiogenic hypervascularization in experimental melanomas.

The third study evaluated colour Doppler criteria to differentiate between malignant and benign skin tumors determining the extent of the intratumorous vascularization. The B-mode sonomorphology and the extent of the vascularization in color Doppler of clinically potentially malignant tumours of the cutaneous and subcutaneous structures were analyzed and quantified by different methods. After application of the signal enhancing agent, counting the intratumoral vessels visible on one ultrasound slice led to the highest sensitivity of all used criteria but the specificity was poor. The highest specificity and diagnostic accuracy of all used criteria were obtained using the criterion "percentage vessel area > 5,0 %" after excluding all inflamed lesions by clinical aspects. Plain colour Doppler increased the specificity but the sensitivity decreased to a not acceptable level. The analysis of the B-mode morphology and spectral Doppler parameter of intratumoral vessels did not contribute to differential diagnosis. Signal enhanced colour Doppler sonography is a valuable tool in pretherapeutic assessment of cutaneous lesions. This method can be relevant for therapy and prognosis. The application of the signal enhancing agent increases significantly ($p < 0.01$) the sensitivity. This method is not useful in assessing benignity or malignancy of inflamed lesions and angiomas.

Colour Doppler sonography
d-galactose
skin tumours

Zusammenfassung

Zunächst wurden mit Hilfe eines neuen Injektionssystems die Vorteile der Bolusgabe und der kontinuierlichen Applikation d-galaktosehaltiger Ultraschallsignalverstärker kombiniert und an einem klein- (\varnothing 0,86mm) und einem großlumigen (\varnothing 16 mm) Gefäßmodell die optimale Basis- und Bolusflußratenkombination für die Powerdopplersonographie evaluiert. Der Powerdopplersignalintensitätsverlauf verschiedener Infusionsprotokolle wurde subjektiv von drei Beobachtern einer sechsstufigen Skala zugeordnet. Objektive Intensitätsmeßdaten wurden mit einer CW-Dopplersonde und einem Computersystem gewonnen. Die 1 ml/min.-Basisinfusionsrate kam dem Optimalzustand am nächsten (Großlumenmodell: 70 %, Kleinlumenmodell: 100 % Grad-4-Plateau trotz geringer Standardabweichung der mittleren Spektraldopplerverstärkungsmeßwerte im Plateaubereich). Sie ermöglichte eine annähernd optimale Gefäßdarstellung mit ausreichendem Spielraum für mehrfache, optisch gut wahrnehmbare Bolusgaben (Optimalbolus: 300mg/ml, 2 ml/s, 1 s Injektionsdauer). Diese Ergebnisse lassen eine medizinische und ökonomische Optimierung des Signalverstärkereinsatzes in der Powerdopplersonographie erwarten.

Anhand von tierexperimentellen Untersuchungen wurde die Zuverlässigkeit der nativen und der signalverstärkten Farbdopplersonographie bei der Visualisierung der intratumorösen Angiogenese im Vergleich zur histologischen Vaskularisationsquantifizierung evaluiert. Zu diesem Zweck wurden Melanomzellen des Typs B16-F1 Mäusen intra- bzw. subkutan injiziert und nach einer Wachstumsperiode in 54 Fällen sonographisch im B-Modus bezüglich Größe, Homogenität, Echogenität und Grenzschärfe und in der Farbdopplersonographie bezüglich intratumorös erkennbarer Gefäßzahl, Gefäßarchitektur und Gefäßanteil an der Tumorumschnittsfläche (= percentage vessel area, PVA) analysiert. Die anschließende histologische Aufarbeitung erbrachte Vergleichsdaten hinsichtlich Größe, Nekrotisierung und Vaskularisation der Tumoren. Es fand sich eine signifikante Korrelation ($p < 0,01$) zwischen den makroskopisch und den sonographisch ermittelten Tumordurchmessern, jedoch zwischen Histologie und Sonographie bezüglich sonographisch erkannter Nekrosen nur, wenn diese mehr als 40 % des Tumors erfaßten. Nach Signalverstärkerapplikation stiegen die sonographisch erkennbare Tumorgefäßzahl, -architektur und die PVA signifikant an ($p < 0,01$), letztere bei den intrakutanen Tumoren um 483 % und bei den subkutanen um 373 %. Der histologische Vaskularisationsgrad korrelierte am stärksten ($r = 0,686$) von allen Farbdopplerparametern mit der signalverstärkten PVA ($p < 0,01$). Somit trug die Signalverstärkergabe zur Verbesserung der Korrelation der Ergebnisse der sonographischen und histologischen Vaskularisations- und Angiogenesebeurteilung bei.

Im klinisch-experimentellen Teil wurde prospektiv bei 83 malignitätssuspekten, kutan oder subkutan lokalisierten Raumforderungen unterschiedlichen, meist epithelialen Ursprungsgewebes mittels nativer und signalverstärkter Farbduplexsonographie eine Dignitätseinschätzung vorgenommen. Als Einstufungskriterien wurden diverse B-Modus- und Farbdopplerkriterien, u.a. intratumorös erkennbare Gefäßzahl und PVA, verwendet. Die Diagnosesicherung erfolgte durch Histologie oder Verlaufskontrolle. Während weder die B-Modus-Kriterien noch die Dopplerspektralanalyse für die Dignitätseinschätzung geeignet erschienen, trugen die Farbdopplerparameter und besonders die PVA nach Signalverstärkergabe zur Dignitätsbestimmung bei, wobei die erkennbare Gefäßzahl nach Signalverstärkergabe signifikant ($p < 0,01$) zunahm. Als ungeeignet erwiesen sich diese Kriterien jedoch bei entzündlichen und angiomatösen Raumforderungen und epithelialen Rezidivtumoren.

Insgesamt liefert die signalverstärkte Farbdopplersonographie wesentliche zusätzliche Informationen bezüglich Angiogenese und Dignität von Raumforderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde, insbesondere die signalverstärkte semiquantitative Vaskularisationsanalyse. Sie ist der B-Modus-Sonographie und der Spektraldoppleranalyse überlegen. Die Signalverstärkergabe führt zu einer deutlichen Sensitivitätserhöhung.

Farbdopplersonographie
d-Galaktose
Hauttumoren

Danksagung

Meine besondere Dankbarkeit möchte ich an dieser Stelle meinem akademischen Lehrer Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Felix für die außerordentliche Unterstützung der vorliegenden Arbeit und die wissenschaftliche Betreuung aussprechen. Seine intensive Förderung und Fürsprache schufen erst die fachlichen und technischen Voraussetzungen, welche es mir gestatteten, die vorliegende Arbeit zu beginnen und durchzuführen. Desweiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Hosten, Herrn. Priv.-Doz. Dr. Mäurer und Herrn. Prof. Dr. Vogl, die mich in meinem wissenschaftlichen Werdegang stets engagiert unterstützten.

Ohne die enge Kooperation mit anderen klinischen Fachgebieten wäre die Planung und praktische Umsetzung dieser wissenschaftlichen Arbeit ebenfalls nicht möglich gewesen. Insbesondere möchte ich in diesem Zusammenhang Herrn Prof. Dr. Dr. Bier und seinen Mitarbeitern Herrn Dr. Dr. Schlums und Herrn Dr. Dr. Zlowodski für ihre stete aktive Mitarbeit und intensive Unterstützung meinen Dank aussprechen. Desweiteren danke ich den Herrn Prof. Dr. Haas, Herrn Prof. Dr. Neuhaus, Herrn Prof. Dr. Frei, Herrn Prof. Dr. Wiedenmann, Herrn Prof. Dr. Dudenhausen und Herrn Prof. Dr. Lichtenegger sowie den Mitarbeitern ihrer Kliniken für die langjährige, stets angenehme und fruchtbare Zusammenarbeit.

Da die abschließende Beurteilung eines Befundes ohne die Kooperation eines Pathologen nicht möglich ist, möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Dietel und allen Mitarbeitern des Pathologischen Institutes für ihre Mitarbeit bei der Anfertigung und Auswertung der histologischen Präparate danken.

Für die Ermöglichung der tierexperimentellen und der In-vitro-Studien, die begleitende intensive Betreuung, aktive Unterstützung und zeitaufwendige Kooperation möchte ich meinen besonderen Dank den Mitarbeitern der Firma Schering Berlin, insbesondere Herrn Dr. Fritzsche, Herrn Dr. Hauff, Herrn Urbank, Herrn Dr. Weber und Herrn Jeschke, sowie der Firma Siemens Berlin und hier insbesondere Herrn Kühne, aussprechen.

Für die statistische Beratung und Auswertung gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Wernecke und den Mitarbeitern der Biometrieabteilung der Charité.

Inhaltsverzeichnis

1	Problemstellung	1
2	Grundlagen der Sonographie	4
2.1	Physikalische Grundlagen	4
2.2	Schallausbreitung	5
2.3	Erzeugung und Empfang	6
2.4	A- und B-Modus	7
3	Grundlagen der Farbduplexsonographie	9
3.1	Dopplereffekt	9
3.2	Farbkodierung	10
3.3	Quantitative Parameter	11
4	Kontrastmittel in der Sonographie	12
4.1	Gründe für Einsatz und Entwicklung	12
4.2	Physikalische Grundlagen	12
4.3	Einteilung der Kontrastmittel	13
5	In-vitro-Untersuchungen zur Kontrastgebung von d-Galaktose in der amplituden-modulierten Farbdopplersonographie bei kontinuierlicher und bei Bolusapplikation	16
5.1	Problemstellung	16
5.2	Material und Methodik	16
5.2.1	Künstliches Kreislaufsystem mit künstlicher Lunge	17
5.2.2	Durchmischungsgefäß zur Simulation der venösen Seite	17
5.2.3	Ultraschallmeßanordnung	18
5.2.4	Arteriellles Filter	18
5.2.5	Hauptkreislauf und Kunstherz	18
5.2.6	Rollenpumpenantrieb	18
5.2.7	Meßdatenerfassung	19
5.2.8	PC-Ankopplung, Meßdatenübertragung	19
5.2.9	Versuchsdurchführung	19
5.3	Ergebnisse	21
5.3.1	Großlumiges Gefäßmodell (Basisinfusionsrate 0,5 ml/min)	21
5.3.2	Großlumiges Gefäßmodell (Basisinfusionsrate 1,0 ml/min)	21
5.3.3	Großlumiges Gefäßmodell (Basisinfusionsrate 2,0 ml/min)	21
5.3.4	Kleinlumiges Gefäßmodell (Basisinfusionsrate 0,5 ml/min)	22
5.3.5	Kleinlumiges Gefäßmodell (Basisinfusionsrate 1,0 ml/min)	22
5.3.6	Kleinlumiges Gefäßmodell (Basisinfusionsrate 2,0 ml/min)	22
5.3.7	Versuche mit sofortiger Bolusgabe (Basisinfusionsrate 1,0 ml/min)	22
5.3.8	Exemplarische Abbildungen	23

5.4	Diskussion	27
5.5	Schlußfolgerungen	29
6	Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kontrastgebung von d-Galaktose in der Farbduplexsonographie von Hauttumoren	30
6.1	Problemstellung	30
6.2	Material und Methodik	30
6.2.1	Tierspezies	30
6.2.2	Zelltyp	30
6.2.3	Zellaufbereitung und -implantation	31
6.2.4	Vorbereitung der Versuchstiere	33
6.2.5	Ultraschallgerät	34
6.2.6	Signalverstärkerapplikation	34
6.2.7	Untersuchungsablauf	35
6.2.8	B-Modus-sonographische Analyse	35
6.2.9	Spektraldopplersonographische Analyse	37
6.2.10	Farbdopplersonographische Analyse	37
6.2.11	Histologische Analyse	41
6.2.12	Statistische Analyse	42
6.3	Ergebnisse	42
6.3.1	Anzahl der ausgewerteten Tumoren	42
6.3.2	Tumorgröße	42
6.3.3	Tumorbinnenstruktur	44
6.3.4	Tumorbinnenechogenität	44
6.3.5	Tumorabgrenzung	45
6.3.6	Vaskularisationsanalyse	46
6.3.7	Histologische Ergebnisse	52
6.3.8	Ergebnisse der Korrelations- und Signifikanzberechnungen	56
6.3.9	Meßwerte	60
6.3.10	Exemplarische Abbildungen	66
6.4	Diskussion	72
6.5	Schlußfolgerungen	77
6.6	Klinischer Ausblick	78
7	In-vivo-Untersuchungen zur Kontrastgebung von d-Galaktose in der Farbduplex-sonographie bei Hauttumoren	80
7.1	Anatomie der Haut	80
7.2	B-Modus-Sonographie von Hauttumoren	83
7.3	Problemstellung	83
7.4	Patienten und Methodik	84

7.4.1	Patienten	84
7.4.2	Histologische Analyse	85
7.4.3	B-Modus-sonographische Analyse	85
7.4.4	Spektraldopplersonographische Analyse	86
7.4.5	Farbdopplersonographische Analyse	87
7.4.6	Untersuchungsablauf	88
7.4.7	Statistische Analyse	89
7.5	Ergebnisse	90
7.5.1	Histologische Ergebnisse	90
7.5.2	Tumorgröße	91
7.5.3	Tumorklassifikation	91
7.5.4	Tumorbinnenstruktur	92
7.5.5	Tumorabgrenzung	96
7.5.6	Dopplerspektrum	99
7.5.7	Intratumoröse Vaskularisationsanalyse	102
7.5.8	Peritumoröse Vaskularisationsanalyse	114
7.5.9	Statistische Analyse	114
7.5.10	Meßwerte	144
7.6	Fallbeispiele	150
7.7	Diskussion	159
7.8	Schlußfolgerungen	165
8	Ausblick	166

1 Problemstellung

In Anbetracht der insbesondere in Gebieten mit vorwiegend hellhäutiger Bevölkerung wie Europa, Australien und Nordamerika steigenden Inzidenz maligner Hauttumoren kommt der Früherkennung und zuverlässigen Artdiagnostik eine wachsende Bedeutung zu. Da die Infiltrations-, Vaskularisations- und gegebenenfalls Dignitätsanalyse von kutanen Raumforderungen bisher häufig wegen bestehender Obsolenz von Probeexzisionen (z.B. beim malignen -Melanom) großzügig in toto exstirpiert werden müssen, würde eine effektive Therapieplanung mittels einer präoperativen bildgebenden Diagnostik mit höherer Reliabilität als bei den bisher verfügbaren, nicht histopathologischen Verfahren die Operationsplanung deutlich verbessern. Bisher stehen diagnostisch die klinisch-inspektorische Untersuchung, die Auflicht- und Fluoreszenzmikroskopie sowie die hochauflösende B-Modus-Sonographie im Vordergrund (40,56,57,91,145). Desweiteren sind relativ aufwendige und kostenintensive Verfahren wie die hochauflösende Magnetresonanztomographie erfolgreich erprobt worden (99).

Die Entwicklung eines malignen Tumors, die grundsätzlich von der neoplastischen Transformation der normalen Zelle zur Tumorzelle über die Tumorzellvermehrung und die lokale Invasion zur metastatischen Ausbreitung fortschreitet, ist in allen diesen Stadien u. a. von der Angiogenese abhängig. Dieser zunächst 1935 für die plazentare Gefäßneubildung verwendete Begriff (85) wurde 1945 experimentell an Tumoren erstmals dargestellt, wobei hypothetisch bereits damals von einer angiogenesestimulierenden, vom Tumor selbst produzierten Substanz ausgegangen wurde (4.).

Während solide Tumoren bis zu einer Zellzahl von 1.000.000 und einem Volumen von 1 mm³ sich zunächst per diffusionem ernähren (169,170,175), folgt anschließend eine sog. "Schlafphase", während derer durch die erfolgte Reduzierung des Oberflächen-Volumen-Verhältnisses des Tumors die nutritive Situation für eine weitere Ausdehnung insuffizient ist (52). Nach diesem "avaskulären Stadium" (88), das Jahre ohne Tumorgrößenzunahme andauern kann (108), folgt die Neovaskularisation, das sog. "vaskuläre Stadium", mit der Einsprossung von Gefäßen aus dem Wirts- in das Tumorgewebe (25,61,170), wobei die Gefäßarchitektur jedoch vom Tumor beeinflusst wird (144). Diese Angiogenese wird ist ein nicht nur bei malignen, sondern teilweise auch bei benignen Tumoren beobachtetes Phänomen (122). Der Vaskularisationsgrad ist neben anderen Faktoren ein Indikator für das Tumorwachstum (57,173), insbesondere die Tumorverdopplungszeit und die Zellzykluszeit, wobei Rückschlüsse auf die Prognose möglich sind (134).

1975 wurde der die Gefäßproliferation stimulierende tumorangiogenetische Faktor TAF erstmals isoliert (50). Weitere direkte Stimulatoren der Epithelproliferation wie FGF, TGF α , TGF β und EGF wurden anschließend isoliert. Sie stimulieren die Motilität der Epithelzellen, die erforderliche Proteolyse der Basalmembran und die extrazelluläre Matrix. Indirekte Stimulatoren wie z.B. Prostaglandine beeinflussen via Wirtszellen wie z.B. Makrophagen die Proliferation von Epithelzellen (51).

Faktor	Einfluß auf Angiogenese	Einfluß auf Endothelzellen	
		Proliferation	Motilität
FGF	ja	ja	Ja
TGF α	ja	ja	nicht bekannt
TGF β	ja	inhibiert	nicht bekannt
Wundflüssigkeit	ja	nein	Ja
Prostaglandin	ja	nein	nicht bekannt
Angiogenin	ja	nein	nicht bekannt

Tabelle 1-1: Angiogenesebeeinflussende Faktoren.

Die stimulierten Epithelzellen setzen selbst proteolytische Substanzen wie Kollagenase oder Plasminogenaktivator zur Spaltung der Basalmembran frei (77,117). Dieses ermöglicht die Zellmigration zum angiogenetischen Faktor via extrazelluläre Matrix. Die unmittelbar hinter den vordersten Reihen befindlichen Epithelzellen proliferieren und reifen zu Endothelzellen. Anschließend schließen sich die Gefäßtubuli zu Loops zusammen (5.).

Die Wände dieser Gefäßneubildungen sind deutlich dünner und die Durchmesser größer als bei den Ursprungsgefäßen, bedingt u. a. durch inkomplette Muskelschichten. Die eingeschränkte Endothelfunktion läßt die Diffusion von Substanzen mit höherem Molekulargewicht ins Interstitium zu mit einem konsekutiv erhöhten onkotischen Druck mit lokalen Druckgradienten. Als Konsequenz entsteht ein nicht organisierter Gefäßbaum ohne vasomotorische Kontrolle mit teils vermehrten arteriovenösen Shunts mit abschnittsweise erhöhtem interstitiellem Druck und reduzierter Perfusion. Dieses Vordringen der Epithelzellen ist Ausdruck des invasiven Tumorverhaltens. Vollständig ist dieser komplexe Neovaskularisationsvorgang bisher noch nicht erforscht.

Zusammengefaßt ergibt sich für die Zell- und Angiogenese folgendes Kurzschema:

Tumorneubildung: Neoplastische Transformation → Tumorzellvermehrung → lokale Invasion → metastatische Ausbreitung.

Gefäßneubildung: Proteolytische Degradation der Basalmembran und der Extrazellulärmatrix → Endothelzellmigration → Endothelzellproliferation → Organisation, Reifung, Bildung von "Loops".

Die Visualisation dieser Neovaskularisation gelingt angiographisch trotz des geringen Gefäßkalibers von unter 0,8 mm, und auch die Gefäßwandpermeabilität ist angiographisch erkennbar. Hämodynamische Effekte z.B. bei arteriovenösen Shunts wie das Absinken des Gefäßwiderstandes werden jedoch nicht erfaßt. Desweiteren ist dieses Verfahren invasiv, kostenintensiv, zeitaufwendig, für den Patienten belastend und mit einer Strahlenexposition verbunden.

Die farbkodierte Duplexsonographie ist ein für den Patienten wenig belastendes, nicht invasives, flächendeckend verfügbares und preiswertes Verfahren zur Analyse der Tumovaskularisation (22,171). Wegen der proportional zur Eindringtiefe zunehmenden Störanfälligkeit ist dieses Verfahren besonders für die Evaluation oberflächennaher Tumoren geeignet. Durch den bei geringer Eindringtiefe möglichen Einsatz hochfrequenter Schallsonden kann die Ortsauflösung gesteigert werden.

Die seit 1942 medizinisch angewandte Ultraschalldiagnostik wurde 1979 erstmalig dermatologisch als hochfrequentes A-Scan-System eingesetzt. Anfang der achtziger Jahre trat die Real-Time-Sonographie zur Tumordickenbestimmung in den Vordergrund (12,83;105,141). Blutflußuntersuchungen an Hauttumorgefäßen werden seit 1986 vorgenommen (147,148,150). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Blutflußdopplersignalen. Mit zunehmender Vaskularisation steigt das Tumorwachstum, mit zunehmendem Tumolvolumen die Blutflußgeschwindigkeit (149).

Die Haut ist als oberflächliches Organ zwar leicht zugänglich, jedoch wird die Analyse ihrer Neoplasien durch die meist geringe Größe dieser Tumoren erschwert. Wegen der extrem niedrigen Tumorgefäßdurchmesser blieb die farbduplexsonographische Vaskularisationsanalyse insbesondere hinsichtlich der Dopplersignalableitung von feinsten Gefäßen in der praktischen Anwendung problematisch. Seit einigen Jahren sind die technischen Möglichkeiten der sonographischen Darstellung auch kleiner Gefäße ab ca. 0,1 mm Durchmesser gegeben. Ein neuer Ultraschallsignalverstärker, basierend auf d-galaktose- und palmitinhaltigen Mikrobällchen, der sich bereits in der Diagnostik anderer Gefäßregionen, u.a. der Hals-, Nieren-, Leber- und Extremitätengefäße bewährt hat (63,133,138), könnte erfolgversprechende neue Ansätze bei der Mikrogefäß- und somit Dignitäts- und Differentialdiagnostik ermöglichen. Dieses gelang bereits bei der Diagnostik von Tumoren anderer Organe, u.a. in der Mamma- und Lymphknotendiagnostik (131,135,136). Hinsichtlich der Hauttumorevaluation sind derartige Untersuchungen bisher nicht publiziert worden.

Ziele

Anhand der In-vitro-Untersuchungen an einem perfundierten Gefäßmodell soll die Möglichkeit der Effektoptimierung der Kontrastmittelapplikation in der Ultraschalldiagnostik insbesondere im Hinblick auf die Tumordiagnostik durch Einsatz eines neu entwickelten, noch nicht im Handel befindlichen, programmierbaren Injektionsgerätes geprüft werden. Im Vordergrund steht hierbei insbesondere die Evaluation der optimalen Kombination von kontinuierlicher und Bolusinjektion des Ultraschallsignalverstärkers unter Einsatz verschiedener Signalverstärkerkonzentrationen für die powerdopplersonographische Bildgebung.

Am Tiermodell sollen sonographisch erkennbare Angioneogenesecharakteristika von malignen Hauttumoren am Beispiel von Melanomen in der farbkodierten Duplexsonographie erarbeitet werden. Insbesondere soll die diagnostische Bedeutung des d-galaktose- und palmitinhaltigen Signalverstärkers Levovist® bei der Vaskularisationsanalyse quantitativ und qualitativ in Form von Messungen diverser Flußparameter und Analyse der vaskulären Sonomorphologie im Vergleich zur Histologie evaluiert werden.

Ziel der In-vivo-Untersuchungen ist die Erarbeitung neuer farbduplexsonographischer Kriterien für die Dignitätsbestimmung und Differentialdiagnose benigner und maligner Hauttumoren unter Verwendung des Ultraschallsignalverstärkers Levovist in Ergänzung zur B-Modus-Sonographie. Zur farbduplexsonographischen Untersuchung von Hauttumoren mit Gabe von Ultraschallkontrastmitteln liegen bisher keine Erkenntnisse vor. Da die B-Modus-Sonographie auch bei Einsatz sehr hochfrequenter Schallsonden bis 50 MHz (56) nicht als ausreichend treffsicher bezeichnet werden kann insbesondere in der Differentialdiagnose und Dignitätsbestimmung, sind neue, weiträumig verfügbare, ökonomisch vertretbare und für den Patienten wenig belastende diagnostische Ergänzungsmethoden erforderlich. Da die Angioneogenese bei Tumoren anderer Organe Aussagen über Tumorart, Wachstumstendenz, Prognose und teilweise Therapieerfolg erlaubt, sollen in dieser Studie Flußparameter, die Bestimmung des Gefäßanteils am Gesamttumorquerschnitt und die Analyse der Gefäßarchitektur hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft vor und nach Gabe eines Ultraschallsignalverstärkers geprüft werden.

2 Grundlagen der Sonographie

2.1 Physikalische Grundlagen

Schallwellen entsprechen mechanischen Schwingungen, die sich in Form gerichteter periodischer Dichteänderungen räumlich ausbreiten. Der Ultraschall liegt oberhalb der vom Menschen wahrnehmbaren Schallfrequenzen, also oberhalb von 20 kHz.

Voraussetzung für die Schallausbreitung ist das Vorhandensein elastisch verformbarer Materialien, innerhalb derer die Schallausbreitung erfolgen kann. Die enthaltenen Atome und Moleküle werden durch den Ultraschall in Schwingungen versetzt, die sich zeitlich periodisch ausbreiten, wobei die kinetische Energie von Teilchen zu Teilchen weitergegeben wird. Diese zeitlich periodische räumliche Ausbreitung erfolgt durch Wechsel zwischen Kompression und Dekompression des leitenden Materials. Sie wird Wellenbewegung genannt (Abbildung 2-1).

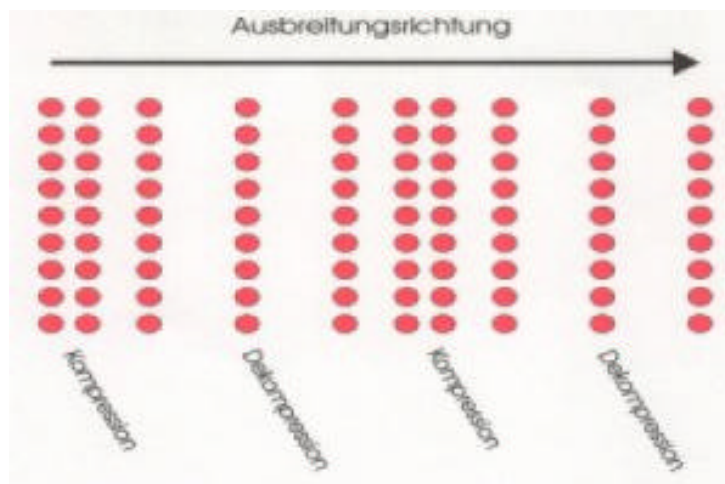


Abbildung 2-1: Schallausbreitung

Da die Teilchen parallel zur Ausbreitungsrichtung schwingen, handelt es sich beim Schall um Longitudinalwellen.

Die Schwingung der Teilchen erfolgt bei gleichem Abstand zur Schallquelle synchron mit gleichem Kompressions- oder Dekompressionszustand. Der Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zonen gleichen Kompressionszustandes ist als Wellenlänge definiert, die von der Welle innerhalb der Schwingungsdauer durchlaufen wird. Die Anzahl der Schwingungen der sich räumlich ausbreitenden Welle pro Zeiteinheit entspricht der Schallfrequenz. Diese ist materialunabhängig konstant und ist durch die schallproduzierende Quelle vorgegeben. Die Frequenz ändert sich allerdings nur dann nicht, wenn Sender, Empfänger und Reflektor des Schalls zueinander räumlich unverändert bleiben. Ansonsten tritt der in den folgenden Kapiteln beschriebene Dopplereffekt ein. Zum klinischen Einsatz kommen gewöhnlich Frequenzen von 2 MHz bis 20 MHz, teilweise jedoch bis zu 50 MHz. Es gilt somit folgende Gleichung:

$$\nu = 1 / T \quad (\nu = \text{Schallfrequenz, } T = \text{Schwingungsdauer}).$$

:Der Schalldruck ist definiert als die von der periodischen Teilchenschwingung verursachte Druckschwankung. Hierbei wird die Abweichung vom Normaldruck in Pasqual gemessen. Die Schallintensität wird gemessen in W/m² (Watt pro Quadratmeter). Sie ist definiert als die Schallenergie, die pro Zeiteinheit eine Flächeneinheit durchdringt. Sie entspricht dem Produkt aus Schalldruck und Schallschnelle, wobei die Schallschnelle der Bewegungsgeschwindigkeit der Teilchen um ihre Ruhelage entspricht:

$$J = P \cdot v \quad (J = \text{Schallintensität}, P = \text{Schalldruck}, v = \text{Schallschnelle})$$

Die Schallgeschwindigkeit ist definiert als die Geschwindigkeit des Energietransportes durch die Materie, alternativ ausgedrückt durch die Gleichungen:

$$c = \lambda \cdot \nu \quad (c = \text{Schallgeschwindigkeit}, \lambda = \text{Wellenlänge}, \nu = \text{Frequenz}),$$

$$c = \lambda / T \quad (c = \text{Schallgeschwindigkeit}, \lambda = \text{Wellenlänge}, T = \text{Schwingungsdauer}).$$

Außer in Knochen und Lunge, wo sie ca. 4.000 bzw. 330 m/s beträgt, geht man unabhängig von der Art des Körpergewebes von 1540 m/s als Schallgeschwindigkeit aus. In der Haut liegt die Geschwindigkeit bei ca. 1.518 m/s (35). Die Schallwellenlänge beträgt in der Ultraschalldiagnostik zwischen 0,6 und 0,001 mm.

2.2 Schallausbreitung

Die akustische Impedanz ist gegeben durch die Gleichung:

$$Z = \rho \cdot v \quad (Z = \text{Impedanz}, \rho = \text{Dichte des Mediums}, v = \text{Schallgeschwindigkeit}).$$

Treffen Schallwellen auf die Grenzfläche zwischen Medien unterschiedlicher akustischer Impedanz, wird ein Teil als Schallecho reflektiert, während der andere sich im zweiten Medium weiter ausbreitet. Letzteres Phänomen wird als Transmission bezeichnet. Aufgrund der Konstanz der Schallgeschwindigkeit wird das Schallecho nur vom Dichteunterschied der beiden aneinandergrenzenden Medien beeinflusst. Erhöhen sich Dichte- und Impedanzunterschied, sinkt der transmittierte Anteil des Schalls, während sich der reflektierte Anteil erhöht. Dieses geschieht direkt proportional zur Differenz der akustischen Impedanzen der aneinandergrenzenden Medien. Für die Reflektion gilt, daß der Einfall- dem Ausfallwinkel entspricht. Bei der Transmission wird der Schall je nach Dichte des zweiten Mediums zum Lot auf die Mediengrenzfläche hin oder von dieser weg gebrochen (Abbildung 2-2).

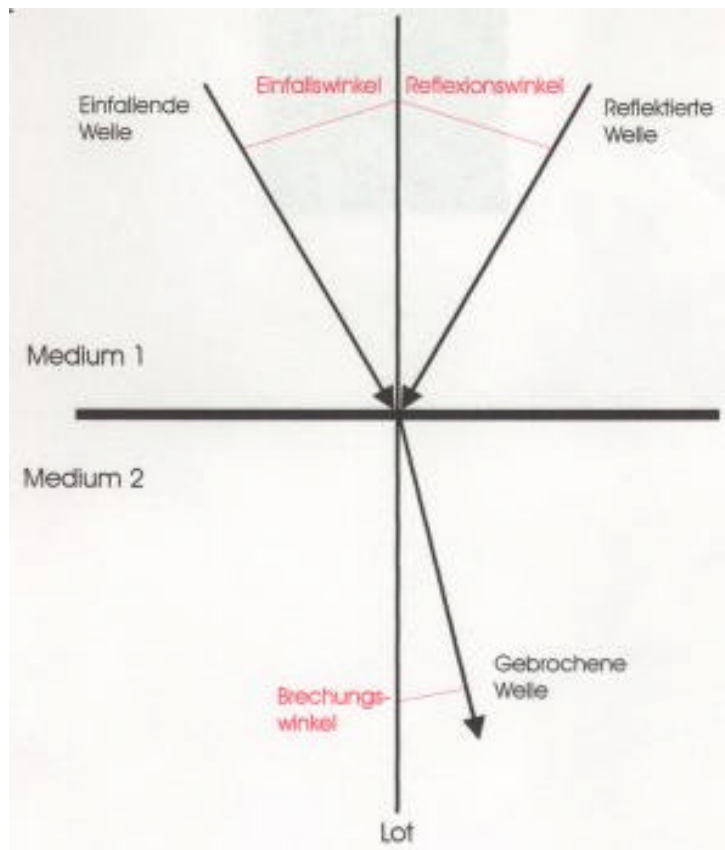


Abbildung 2-2: Reflexion und Brechung des Schalls.

Während die weitere Ausbreitung des reflektierten Schallanteils gerichtet erfolgt, ist die ebenfalls an der Grenzfläche zweier unterschiedlich dichter Medien auftretende Streuung ungerichtet. Die gestreute Fraktion des immittierten Schalls steigt, je kleiner die streuende Struktur im Vergleich zur Wellenlänge des Schalls ist. Zudem steigt die Streuung mit der vierten Potenz der Frequenz des ausgesandten Schalls. Dieses Phänomen wurde nach dem Physiker John W. S. Lord Rayleigh (1842 - 1919) benannt.

Neben Reflexion und Streuung ist das Phänomen der Absorption zu beobachten. Hierbei reduziert sich die Schallintensität bei der Penetration des jeweiligen Mediums exponentiell zur Eindringtiefe. Diese Dämpfung, die von der Dichte, der Homogenität des Mediums und von der Schallfrequenz abhängt, beträgt in Weichteilgeweben ca. $1 \text{ dB/cm} \cdot \text{Schallfrequenz in MHz}$. Um gleiche Impedanzunterschiede zwischen Medien verschiedener Dichte tiefenunabhängig mit gleichen absoluten und relativen Helligkeiten im B-Bild darstellen zu können, ist eine tiefenabhängige Schallechoverstärkung zum Ausgleich des von der Eindringtiefe abhängigen Schallintensitätsverlustes erforderlich. Als Folge der linearen Proportionalität zwischen Schallfrequenz und Absorptionsgrad sinkt die Eindringtiefe im Medium mit steigender Frequenz des ausgesandten Schalls.

2.3 Erzeugung und Empfang

Das Auftreten von elektrischen Spannungen an der Oberfläche bestimmter Kristalle bei der Anwendung von Druck wird als piezoelektrischer Effekt bezeichnet. Er wurde zuerst von Pierre Curie im Jahre 1883 beschrieben. Dieser ermöglicht sowohl die Erzeugung als auch den Empfang

der Ultraschallwellen. Bei der Erzeugung werden die piezoelektrischen Kristalle der Schallsonde durch einen kurzen Spannungsstoß verformt, wodurch es zur Schallemission kommt (umgekehrter piezoelektrischer Effekt). Beim Empfang der vom Gewebe reflektierten Schallwellen bewirken diese eine Kompression der piezoelektrischen Elemente mit konsekutiver Spannungserzeugung (piezoelektrischer Effekt). Schallintensität und Spannung verhalten sich hierbei proportional zueinander. Die Schallfrequenz hängt von der Kristalldicke und der angelegten Spannung ab. Die Schallsonde dient periodisch wechselnd sowohl als Sender als auch als Empfänger. Nur ca. 0,3 % der Zeit dienen der Schallwellenemission, während ca. 99,7 % der Zeit dem Empfang der reflektierten Schallwellen vorbehalten sind (Impuls-Echo-Prinzip). Die piezoelektrischen Elemente bestehen heute meist nicht mehr aus dem früher gebräuchlichen Quarz, sondern aus Bariumtitanat, Bleizirkonat, Lithiumsulfat oder künstlich hergestellten keramischen Stoffen.

Die gewünschte Sendefrequenz der Schallsonde wird durch den speziellen Schliff vorgegeben und ist bei moderneren Geräten häufig innerhalb einer gewissen Bandbreite variabel (Multifrequenzsonden). Unterschieden werden die Schallsonden nach der Anordnung ihrer üblicherweise 64 oder 128 piezoelektrischen Elemente, welche linienförmig bei Linear-array-Scannern, bogenförmig bei Curved-array- und in einem 90°-Sektor bei Sektorscannern ist.

Da eine räumliche Zuordnung der eintreffenden Echos zu reflektierenden Strukturen in unterschiedlicher Tiefe nur anhand des zeitlichen Abstandes ihres Eintreffens möglich ist, muß der ausgesandte Impuls möglichst kurz im Vergleich zur Empfangszeit sein. Die kürzeste heutzutage erreichbare Impulslänge beträgt zwei Schwingungsperioden, entsprechend zwei Wellenlängen. Um also zwei Grenzflächen voneinander diskriminieren zu können, darf der Hin- und Rückweg zwischen diesen Flächen vom Schall in nicht weniger als zwei Schwingungsperioden durchlaufen werden. Dieses ist nur bei einem Minimalabstand von einer Wellenlänge λ gewährleistet. Eine Schallfrequenzerhöhung und konsekutive Wellenlängenreduktion führen zu einer Steigerung der räumlichen Auflösung.

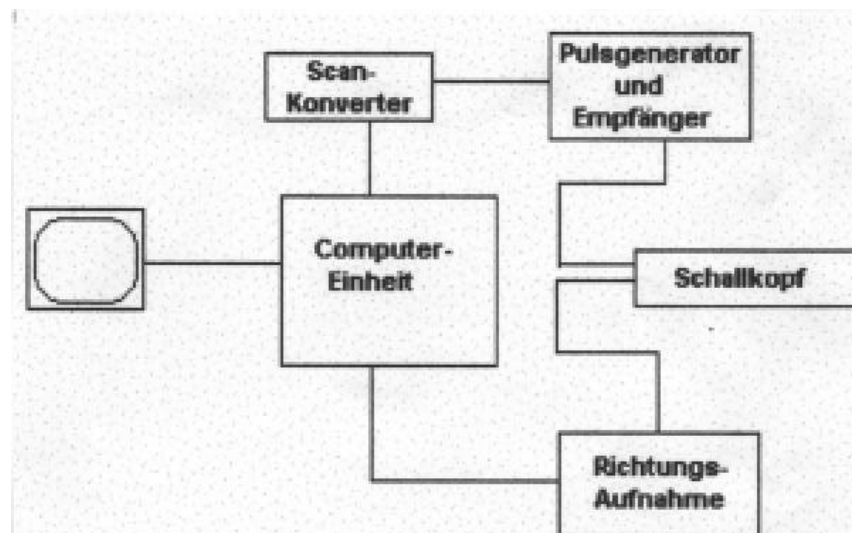


Abbildung 2-3: Anordnung der Funktionseinheiten am Beispiel des Ultraschallgerätes HDI 3000.

2.4 A- und B-Modus

Das A-Modus-Verfahren erlaubt die Darstellung der Intensitätsunterschiede der Schallechos, die an den Grenzflächen verschiedener aneinandergrenzender Gewebe entstehen. Die Darstellung

erfolgt in Form einer Kurve, wobei zeitlicher Verlauf und Intensität der empfangenen Schallechos gegeneinander aufgetragen werden. Aufgrund der verstrichenen Zeit zwischen Schallwellenemission und Empfang kann auf den räumlichen Abstand zwischen Schallquelle und reflektierender Gewebegrenzfläche geschlossen werden. Das A-Modus-Verfahren ist eindimensional.

Das B-Modus-Verfahren addiert die gewonnenen Informationen aus mehreren nebeneinanderliegenden A-Modus-Schalllinien und erlaubt als zweidimensionales Verfahren eine topographische Zuordnung der untersuchten Strukturen. Die Schallintensitätsamplitude des A-Modus wird im B-Modus als Graustufe in einem zweidimensionalen Bild dargestellt. Wird das B-Bild periodisch als bewegtes Bild neu aufgebaut, spricht man von der Real-Time-Sonographie.

3 Grundlagen der Farbduplexsonographie

3.1 Dopplereffekt

Die suffiziente diagnostische Evaluation von Gefäßen in der Sonographie wurde erst durch die Ausnutzung des Dopplereffektes möglich. Dieser im Jahre 1843 von Christian Doppler (1803 - 1853) erstmals beschriebene und seit ca. 1959 medizinisch angewandte Effekt postuliert, daß die von einem Beobachter gemessene Wellenlänge von der relativen Bewegung des Senders und Empfängers abhängt. Bewegt sich ein reflektierender Körper auf die Schallquelle zu, reduziert sich die von der Schallwelle zum Durchlaufen der Strecke zwischen Sender, mobilem Reflektionskörper und stationärem Empfänger benötigte Zeitspanne im Vergleich zur gleichen Konstellation mit stationärem Reflektionskörper. Da das Produkt aus Zeit und Geschwindigkeit der Weg ist, reduziert sich bei konstanter Schallgeschwindigkeit und verringerter Zeit der in Wellenlängen gemessene Weg. Der umgekehrte Effekt tritt bei sich vom Sender fortbewegenden Reflektionskörpern auf. Insgesamt verringert bzw. erhöht sich somit die Wellenlänge bei mobilen Reflektoren. Umgekehrt proportional hierzu ändert sich die Frequenz. Der Unterschied zwischen ausgesandter und empfangener Schallfrequenz wird Dopplerfrequenzverschiebung genannt. Da die Erythrozyten als Streukörper im Vergleich zur verwendeten Wellenlänge klein sind, muß die Frequenzverschiebung aus der Rayleigh-Streuung, die nur eine geringe Intensität aufweist, bestimmt werden. Die Errechnung der Geschwindigkeit des sich bewegenden reflektierenden Objektes erfolgt gemäß folgenden Gleichungen (Doppler-Gleichung):

$$F_d = (2 F_0 * V / c) * \cos \alpha$$

(F_d = Frequenzverschiebung, F_0 = ausgesandte Schallfrequenz, c = Schallgeschwindigkeit, V = Geschwindigkeit des sich bewegenden Objektes, α = Winkel zwischen Schallausbreitungs- und Blutflußrichtung)

$$V = (F_d * c) / (2 F_0 * \cos \alpha)$$

Mit der Größe des Winkels α steigt auch die Ungenauigkeit bei der Berechnung der realen Geschwindigkeit aus der gemessenen Dopplerfrequenzverschiebung. Er sollte für eine möglichst exakte Geschwindigkeitsbestimmung klein gewählt werden, da bei steigendem Winkel α die Frequenzverschiebung zunehmend ungenauer erfaßt wird. Ein 90°-Winkel läßt die Flußgeschwindigkeitsbestimmung nicht mehr zu, da der $\cos \alpha = 0$ ist.

Da sich die reflektierenden Körper innerhalb der Gefäße, bei denen es sich hauptsächlich um Erythrozyten handelt, mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten fortbewegen, weisen die empfangenen Schallechos unterschiedliche Frequenzverschiebungen auf. Dieses breite "physikalische" Dopplerspektrum wird von der Gerätesoftware mittels der sogenannten Fast-Fourier-Transformation zu einem "medizinischen" Dopplerspektrum zusammengefaßt im Sinne einer Wertemittelung. Das "medizinische" Dopplerspektrum zeigt im Gegensatz zum "physikalischen" die gemittelten Frequenzverschiebungswerte im zeitlichen Verlauf. Anhand des "medizinischen" Dopplerspektrums lassen sich Flußgeschwindigkeit, -charakteristik (arteriell, venös, Parenchym-, Extremitätengefäß) und -laminarität erkennen. Der Untersucher selbst variiert die Pulsrepetitionsfrequenz (= PRF) und somit die zu dieser umgekehrt proportionale Tiefe des zur Messung gewählten Dopplergates. Es gilt:

$$PRF = c / (2 d) \quad (PRF = \text{Pulsrepetitionsfrequenz, } c = \text{Schallgeschwindigkeit, } d = \text{Dopplergattiefe})$$

Dopplerfrequenzverschiebungen oberhalb von $\Delta v = PRF / 2$ können somit nicht mehr korrekt zugeordnet werden, so daß höhere Frequenzen als retrograder Fluß (= Aliasing) imponieren.

Für die Doppleruntersuchung stehen die kontinuierlich mit verschiedenen piezoelektrischen Elementen sendenden und empfangenden CW- (= continuous wave) und die wechselweise mit denselben Elementen sendenden und empfangenden PW (= pulsed wave)-Dopplergeräte zur Verfügung.

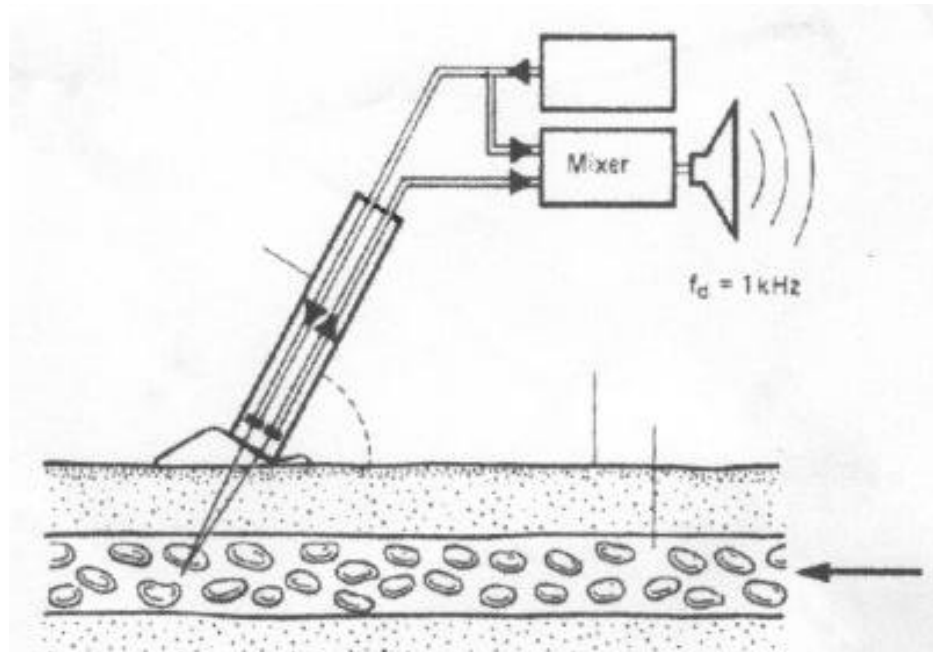


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Dopplerprinzips mit Schallreflektion an Erythrozyten.

3.2 Farbkodierung

Bei der farbkodierten Dopplersonographie, auch Color-Flow-Mapping genannt, wird jedem mittels der verschiedenen Dopplergates erfaßten Pixel in einem vom Untersucher gewählten Ausschnitt des B-Bildes ein Farbwert zugewiesen, soweit ein Dopplershift oberhalb einer gewählten Mindestfrequenz (= Wandfilter) vorliegt. Da aus Gründen der Übersichtlichkeit und im Rahmen der technischen Möglichkeiten nicht die volle im Dopplerspektrum enthaltene Informationsbreite im Monitorbild wiedergegeben werden kann, müssen bestimmte Parameter ausgewählt werden, deren Informationsgehalt farbkodiert dargestellt werden soll. In Betracht kommen hierbei (41,162,174):

1. die flußrichtungskodierte mittlere Frequenzverschiebung, wobei die Farbwerte die intensitätsgewichtete hauptsächlich am Meßort vertretene mittlere Dopplerfrequenzverschiebung aus dem Dopplerspektrum widerspiegeln,
2. die Streubreite der verschiedenen Frequenzverschiebungen um einen Mittelwert berechnet als Varianz (= Quadrat der Standardabweichung) sowie
3. die frequenzunabhängige Intensität aller Dopplersignale als Gesamtamplitude.

In der vorliegenden Studie wurden die erste, allgemein am häufigsten gebräuchliche, als konventionelle Farbdopplersonographie bekannte und die dritte, als Powerdopplersonographie

bezeichnete Methode angewandt. Die Darstellung des Dopplerspektrums in Form einer Kurve wird durch die Art der Farbkodierung nicht beeinflusst.

Als Farbduplexverfahren wird die gleichzeitige B-Modus-Echtzeitschnittbild- und farbkodierte Dopplersonographiedarstellung in einem Untersuchungsgang bezeichnet. Die in dem Schallkopf integrierten Sonden für die B-Modus- und die Dopplersonographie werden rasch alternierend automatisch zugeschaltet und in einem gemeinsamen Monitorbild wiedergegeben.

3.3 Quantitative Parameter

Die Dopplerkurve, das "medizinische" Dopplerspektrum, kann unter verschiedenen quantitativen Aspekten analysiert werden. Zu den gebräuchlichsten gehören die Bestimmung der maximalen systolischen, der minimalen (end-)diastolischen und der über einen Herzzyklus gemittelten Geschwindigkeit. Aus diesen Werten können die Gefäßwiderstandsparameter Widerstands- und Pulsatilitätsindex errechnet werden:

$$RI = V_{\max} - V_{\min} / V_{\max} \quad (RI = \text{Widerstandsindex, } V_{\max} = \text{maximale systolische Flußgeschwindigkeit, } V_{\min} = \text{minimale diastolische Flußgeschwindigkeit})$$

$$PI = V_{\max} - V_{\min} / TAV \quad (PI = \text{Pulsatilitätsindex, TAV = durchschnittliche Flußgeschwindigkeit eines Herzzyklus})$$

Beide Indizes sind unabhängig vom Winkel α zwischen Schallstrahl und Gefäßachse, da es sich um reine Verhältniszahlen handelt. Sie sind daher von besonderem Wert bei der Analyse kleiner, nur kurzstreckig verfolgbarer Gefäße, da die Gefäßachse sich hier häufig nicht exakt ermitteln läßt. Die beiden Parameter geben Hinweise auf den Flußwiderstand des Gefäßes (64,123). Für ihre exakte Errechnung ist lediglich ein möglichst artefaktfreies Dopplerspektrum erforderlich.

4 Kontrastmittel in der Sonographie

4.1 Gründe für Einsatz und Entwicklung

Die für die dopplersonographische Blutflußdarstellung hauptsächlich verantwortlichen Strukturen sind die Erythrozyten. Deren Durchmesser ist mit ca. 7 µm um ein Vielfaches kleiner als die Schallwellenlänge, die bei einer in der Medizin verwendeten Frequenz von 1 bis 20 MHz zwischen 1540 und 77 mm beträgt. In unserer Untersuchung betrug die Schallkopffrequenz ca. 12 MHz, die Wellenlänge somit 128,3 mm. Das Verhältnis zwischen Wellenlänge und durchschnittlichem Erythrozytendurchmesser betrug also 18329:1.

Da im Vergleich zur Wellenlänge deutlich kleinere Strukturen die Schallwellen vornehmlich ungerichtet streuen, ist das vom Schallkopf empfangene Echosignal relativ schwach. Besonders negativ wirkt sich dieser Sachverhalt aus bei tief im Gewebe liegenden Gefäßen, bei kleinlumigen Gefäßen mit relativ wenigen reflektierenden Erythrozyten und bei niedriger Blutflußgeschwindigkeit mit geringem Dopplershift.

Zur Signalverstärkung können die Sendeenergie erhöht oder die reflektierten Signale aus dem Gefäßlumen verstärkt werden, z.B. durch signalverstärkende Streukörper wie z. B. auf d-Galaktose basierenden, lufthaltigen Mikrobläschen. Dieses Phänomen der signalverstärkenden Mikrogasbläschen wurde erstmals von Gramiak und Meltzer (65,103) beschrieben. Es stellt bis heute die grundlegende Komponente aller echogenen, intravenös anwendbaren Ultraschallkontrastmittel dar. Die Sendeenergie kann hingegen wegen möglicher biologischer Wirkungen nur sehr eingeschränkt erhöht werden (174).

4.2 Physikalische Grundlagen

Die der Rayleigh-Regel folgende Streuintensität der in Ultraschallsignalverstärkern enthaltenen Partikel wird durch ihren Durchmesser, die verwendete Ultraschallfrequenz, die Impedanzdifferenz zwischen Partikeln und umgebendem Medium und die Dichte bestimmt (100,101):

$$\Sigma_S = S / I \quad (\Sigma_S = \text{Streuungsquerschnitt der Mikrobläschen, } I = \text{Intensität der einfallenden Schallwellen, } S = \text{Intensität der Streuung})$$

$$\Sigma_S = 4 \pi r^2 / (fr^2 / f^2 - 1)^2 + \rho^2 \quad (r = \text{Radius der Mikrobläschen, } f = \text{Schallfrequenz})$$

Bei niedriger Mikrobläschenkonzentration ist die Streuungsstärke proportional zur Bläschenzahl (107,112):

$$\Sigma_{\text{Ges}} = n * \Sigma_S \quad (\Sigma_{\text{Ges}} = \text{Gesamtstreuungsstärke der Bläschen, } n = \text{Bläschenzahl, } \Sigma_S = \text{Einzelstreuungsstärke der Bläschen})$$

Die Streuungsstärke wird vom Transducer folgendermaßen bestimmt (38):

$$P_R = A^2 / 4 z^2 * P_S \quad (P_R = \text{Streuungsstärke, } A = \text{Transducerradius, } z = \text{Distanz des Transducers zum streuenden Volumen, } P_S = \text{Streuungsstärke})$$

Die Partikelgröße ist intravasal wegen der geringen Kapillardurchmesser zur Vermeidung von Perfusionsstörungen limitiert, so daß die Streuintensität auf diesem Wege nicht beliebig steigerungsfähig ist. Mit steigender Ultraschallfrequenz steigt die Streuintensität. Die Frequenz kann jedoch im Rahmen der technischen Möglichkeiten ebenfalls nur begrenzt erhöht werden, da sich konsekutiv auch Eindringtiefe und Signal-Rausch-Verhältnis ändern.

Wünschenswert ist also eine möglichst hohe Impedanzdifferenz zwischen Signalverstärkerpartikeln und umgebendem Medium. Da Gasbläschen diese Voraussetzung am besten erfüllen, sind sie in allen gängigen Ultraschallkontrastmitteln enthalten. Sie erhöhen den Anteil der gestreuten Schallenergie, woraus eine Anhebung der Echogenität und eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses sowie eine verbesserte Erkennbarkeit der Dopplerfrequenzverschiebung für das Gerät resultieren. In der Anfangsphase der Signalverstärkung kann es durch zerplatzende Gasbläschen zunächst zu extremen Ausschlägen im Dopplerspektrum kommen (= bubble noise), die jedoch rasch nachlassen (55).

Die Schallabschwächung von Levovist hängt von seiner Konzentration und von der verwendeten Schallfrequenz ab (27). Eine wesentliche Signalabschwächung der tieferliegenden Strukturen läßt sich jedoch nicht nachweisen, soweit die empfohlenen Konzentrationen zur Anwendung kommen.

4.3 Einteilung der Kontrastmittel

Es werden Rechts- und Linksherzkontrastmittel unterschieden. Erstgenannte dienen ausschließlich der Darstellung des venösen Systems und des rechten Herzens, da sie bei der Lungenpassage zerstört werden. Letztere überstehen die Lungenpassage nach peripher-venöser Applikation und können somit zur Darstellung des venösen und arteriellen Gefäßsystems genutzt werden. Durch die Weiterentwicklung des Rechtsherzkontrastmittels Echovist^R, einem für die Echokardiographie genutzten Kontrastmittel, entstand das Linksherzkontrastmittel Levovist^R.

Bei diesen Linksherzkontrastmitteln wird durch stabilisierende Hilfsmittel die Lebensdauer der streuenden Mikrobläschen verlängert und ihre rasche Absorption verzögert. Es existieren derzeit folgende Optionen:

1. Mikroschaum (= mikrobläschenhaltige Flüssigkeiten): Selbst hergestellte, agitierte Lösungen inklusive Sonication-Methode mit Dextrose sowie z. B. die industrielle Entwicklung mit dem Codenamen By 020.
2. Gasgefüllte Mikrohohlkugeln: Speziell vorbehandeltes Humanalbumin, verwahrt in wässriger Trägerlösung und unmittelbar vor der Untersuchung resuspensiert, z. B. die industrielle Entwicklung Alburnex^R (113).
3. Mikrobläschenhaltige Suspensionen: Trocken Granulat bestehend aus speziell hergestellten Mikroteilchen, welches vor Injektion mit einer wässrigen Trägerlösung suspensiert und geschüttelt wird, z. B. die industriellen Entwicklungen Echovist^R und Levovist^R.

4. Kolloidale Suspensionen und Emulsionen: Z. B. kollagene Mikrokugeln (114), Fettemulsionen (47), und Iodipamid-Ethyl-Ester-Partikel (116).

Das in dieser Studie verwendete Levovist ist eine mikrokristalline Suspension, die zu 99,9 % aus d-Galaktose und zu 0,01 % aus der physiologisch vorkommenden Palmitinsäure besteht. An der Oberfläche der Galaktosepartikel bilden sich nach Suspension mit Wasser (ca. 10 s Aufschütteln bei Raumtemperatur) im Mittelwert 3 µm, maximal 7 µm durchmessende luftgefüllte Mikrobäschen, die den eigentlichen Signalverstärker darstellen und durch die Fettsäure insbesondere bei der Herz-Lungen-Passage stabilisiert werden. An einem Gramm der Levovistpartikel sind 50 bis 100 µl Luft gebunden. Levovist wird intravenös appliziert und führt zu einer Anhebung des Duplexsignals um bis zu 25 dB (20,63,87). Das Volumen des zugesetzten Aqua ad injectionem bestimmt die Suspensionskonzentration, deren Gasgehalt weniger als 40 mg beträgt. Die Suspension soll mindestens 15 Minuten stabil bleiben. In-vitro-Untersuchungen haben ergeben, daß Blutflußgeschwindigkeiten, die nativ zu keinen meßbaren Signalen führten, nach Kontrastmittelgabe durchaus nachweisbar waren, wobei die Nachweisgrenze für langsame Flüsse um das zwei- bis vierfache herabgesetzt werden konnte (142). Weder tierexperimentell noch klinisch sind bis auf ein gelegentliches geringes lokales Wärmegefühl wesentliche Nebenwirkungen berichtet worden. Die Mikrogasbläschen lösen sich intravasal auf, während die d-Galaktose insulinunabhängig in den Glukosestoffwechsel eingeschleust und in der Leber (außer bei Galaktosämie) abgebaut und die Palmitinsäure durch den Fettstoffwechsel ohne meßbare Blutfetterhöhung eliminiert wird (132).

Der Einsatz von Levovist ist inzwischen sehr vielfältig. Die technisch nunmehr mögliche Darstellung von Gefäßen ab 0,1 mm Durchmesser mit niedrigen Flüssen erforderte den Einsatz von signalverstärkenden Substanzen. Dopplersonographische Untersuchungen von 1200 Patienten mit unterschiedlichen Indikationen ergaben, daß bei über 95 % der Patienten durch Levovistapplikation eine Dopplersignalverstärkung in den peripheren Gefäßen bewirkt wird und sich die diagnostische Treffsicherheit von nativ $25,2 \pm 22,8$ % auf $77,7 \pm 22,2$ % steigern läßt (137).

Die Levovistanwendung erwies sich bereits in diversen Körperregionen als nützlich, wie z.B. in der transkraniellen Dopplersonographie bei der zerebrovaskulären Diagnostik (127), bei der Untersuchung hochgradiger Carotisstenosen (143), beim Nierenarterienstenosenscreening (104) sowie bei der Leberarterienuntersuchung nach Lebertransplantation (66). In der Tumordiagnostik konnte bisher vor allem bei Mamma- und Leberraumforderungen die diagnostische Treffsicherheit durch Einsatz von Levovist erhöht werden (25,88,93,97,135,136,146,158). Ultraschallkontrastmittel sind in der Tumordiagnostik insbesondere bei tiefliegenden Läsionen wegen der gewebebedingten Schallabsorption bzw. bei oberflächlichen Läsionen, bei denen kleinste Gefäße mit niedrigen Flußgeschwindigkeiten und -volumina evaluiert werden sollen, sinnvoll einsetzbar, da die native Dopplersonographie zur Ableitung der intratumorösen Gefäße nicht sensitiv genug ist (33). Teilweise gelingt der Nachweis bestimmter Gefäßpathologien bei ungünstigen Untersuchungsbedingungen erst nach Levovistgabe wie z. B. bei der transkraniellen Duplexsonographie (7.). Auch neue prognostische Informationen zur Biologie von Hirntumoren können durch Signalverstärkung geliefert werden (62). Nahezu stets können Tumorneovaskularisationen in beeindruckender Weise nach Signalverstärkergabe dargestellt werden (32). Durch die verbesserte Darstellung typischer Eigenschaften maligner Gefäße wie z. B. Kaliberirregularitäten, arteriovenöser Shunts, multipler Tumorrandpenetrationen und torquierter Verläufe kann die Dignitätsbestimmung durch die Signalverstärkerapplikation verbessert werden (32,136).

4.4. Applikation von Levovist

Levovist wird gewöhnlich in Einzeldosen intravenös oder in den darzustellenden Hohlraum, wie z. B. bei der sonographischen Hysterosalpingographie oder der Miktionszystureterographie appliziert. Die Konzentration der Mikropartikel-Wasser-Suspension wird gewöhnlich zwischen 200 und 400 mg / ml, das injizierte Volumen zwischen 6,25 und 16 ml bei einer Einzeldosis von 2,5 oder 4,0 g gewählt. Es sollten nicht mehr als sechs kurz aufeinanderfolgende Injektionen wegen der Volumenbelastung verabreicht werden. Die Applikation mittels Injektionspumpe führt zu einer über einen längeren Zeitraum konstanten Signalverstärkung. Tierexperimentell konnte eine Signalverstärkung von ca. 14 dB über mehr als 5 Minuten beobachtet werden (63). Diese Methode wird derzeit im klinischen Einsatz erprobt (2.,74).

5 In-vitro-Untersuchungen zur Kontrastgebung von d-Galaktose in der amplituden-modulierten Farbdopplersonographie bei kontinuierlicher und bei Bolusapplikation

5.1 Problemstellung

Die einmalige Bolusapplikation des d-Galaktose enthaltenden Ultraschallsignalverstärkers Levovist® ermöglicht zwar eine gegenüber der Nativuntersuchung deutlich sensitivere Darstellung insbesondere kleiner intratumoröser Gefäße, jedoch ist die für die Evaluation zur Verfügung stehende Zeitspanne durch das bei der Anflutung auftretende "Colour blooming", das "Bubble noise" zerplatzender Mikrobläschen und die kurze Halbwertszeit des Kontrastmittels sehr kurz bemessen. Insgesamt wird durch die Bolusapplikation eine unkontrollierte Signalverstärkung mit einem nur kurzzeitig optimal verwertbaren diagnostischen Fenster bewirkt, die den Sonographen zu einer sehr raschen und möglichst genauen Einstellung und Begutachtung interessierender Befunde zwingt mit eventuellem zeitdruckbedingtem Informationsverlust. Bislang wurde der Signalverstärker als Bolus zu Beginn einer Untersuchung appliziert. Eine mehrfache Bolusinjektion wäre zwar medizinisch, kaum jedoch ökonomisch vertretbar. Da diese Probleme systemimmanent mit der Bolusinjektion verhaftet sind, wurden Alternativen mit kontinuierlicher Kontrastmittelzufuhr untersucht, die eine kontrollierte Signalverstärkung über einen längeren Zeitraum ermöglichen (1,2,74). Der Einsatz von Perfusoren zur kontinuierlichen Applikation des Signalverstärkers hat sich hierbei als nützlich erwiesen, da auf diese Weise eine kontrollierte Signalverstärkung über einen längeren Zeitraum erreicht werden kann (1,40,56,57,74,91). Eine detailliertere Untersuchung ohne Zeitdruck ist nunmehr möglich. Nachteilig ist hierbei jedoch, daß nicht alle Möglichkeiten des Signalverstärkers ausgenutzt werden können, da die kontinuierlichen Applikationsverfahren zwar ökonomischer und der Nativuntersuchung überlegen sind, jedoch die Vermeidung bolustypischer Artefakte mit einem gewissen Sensitivitätsverlust erkaufte wird, da die Verstärkung des Dopplersignals niemals das Ausmaß wie bei einer Bolusgabe erreicht. Um sowohl eine verlängerte Untersuchungszeit als Vorteil der kontinuierlichen Applikation als auch die hohe Sensitivität als Vorteil der Bolusgabe erreichen zu können, wurde der beide Applikationsmodi in sich vereinende Injektomat "Pulsar®" von der Firma Medrad entwickelt, welcher neben der kontinuierlichen Infusion auch eine automatische Bolusgabe ermöglicht.

In der vorliegenden Untersuchung soll an einem in-vitro-Gefäßmodell die optimale Kombination aus Basis- und Bolusflußrate für die Powerdopplersonographie evaluiert werden, indem objektiv gemessene und subjektiv-optische Signalstärke miteinander korreliert werden.

5.2 Material und Methodik

Die Abbildung 5-1 zeigt zunächst den Versuchsaufbau in der Übersicht. Detaillierte Erläuterungen werden in den nachfolgenden Kapiteln gegeben.

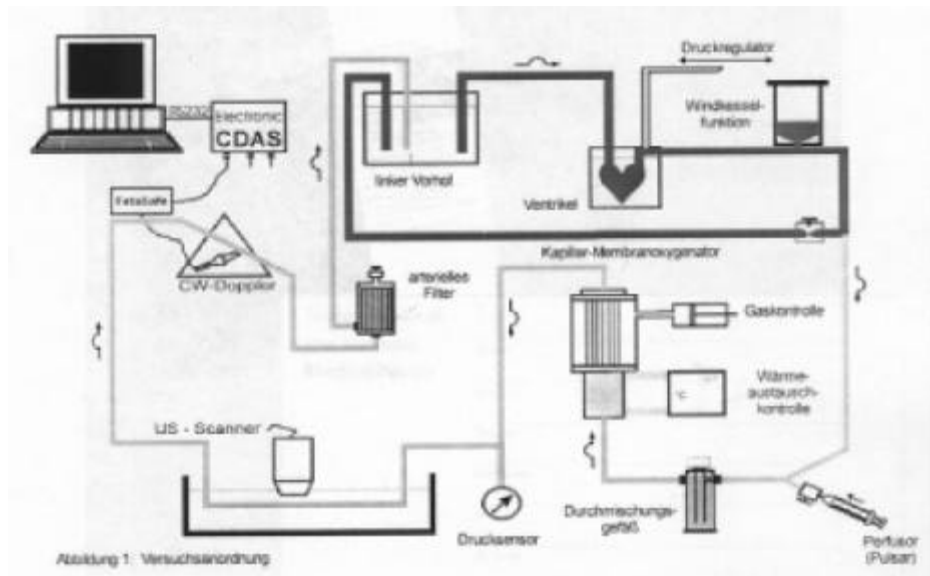


Abbildung 5-1: Versuchsaufbau (Schema).

5.2.1 Künstliches Kreislaufsystem mit künstlicher Lunge

Die Apparatur realisierte ein künstliches Kreislaufsystem, in welches als wesentlichster Bestandteil eine künstliche Lunge integriert wurde. Diese künstliche Lunge bestand aus einem Kapillarmembranoxygenator, welcher in der klinischen Anwendung bei mittels Herz-Lungen-Maschinen gestützten Operationen am offenen Herzen beim Erwachsenen eingesetzt wird. Er arbeitete nach dem Blood-in-flow-Prinzip, beinhaltete ca. 53.000 Kapillaren und realisierte somit eine Oberfläche von ca. 5.3 m². Der Innendurchmesser jeder Kapillare betrug 200 µm. Die Kapillarwände waren mit multiplen Mikroporen von unter 0.7µm Durchmesser versehen, welche den Gasaustausch (CO₂ und O₂) ermöglichten. Auf der Gasseite des Oxygenators wurde - im Gegensatz zum klinischen Einsatz bei Herzoperationen - ein definierter Unterdruck angelegt, der für eine valide und einstellbare Belastung der in der Ultraschallkontrastmittelsuspension enthaltenen Mikroläschen sorgte. Über den integrierten Wärmeaustauscher des Oxygenators erfolgte die Temperierung des Gesamtkreislaufes auf 37°C.

5.2.2 Durchmischungsgefäß zur Simulation der venösen Seite

Die Applikation des Ultraschallsignalverstärkers Levovist® mittels des Pulsars® erfolgte am Flüssigkeitseinlauf des Kapillarmembranoxygenators in der Nähe des Wärmeaustauschers. Das Gemisch aus physiologischer Kochsalzlösung, welche als Transportflüssigkeit diente, und Ultraschallkontrastmittelsuspension mußte vor Eintritt in den Oxygenator ein Durchmischungsgefäß durchlaufen, in welchem über das Mischvolumen die "venöse Seite" des Blutkreislaufes nachgebildet wurde. Gleichzeitig diente dieses Gefäß zum Abfangen größerer Luftblasen.

5.2.3 Ultraschallmeßanordnung

Nach Passage des Oxygenators wurde für die sonographische Evaluation eine 5-MHz-Schallsonde über einen im Wasserbad angeordneten Schlauch (Innendurchmesser: 16 mm, Dialysierschlauch [Servapor]) als Scanner im Power-Farbdopplermodus benutzt. Beim Mehrgefäßmodell wurde die Schallsonde über vier parallel angeordnete kleinere Gefäße (Innendurchmesser: 0,86mm; Außendurchmesser: 1,52 mm; Material: Polyethylen) angeordnet. Bei beiden Aufbauten wurde zwischen Schallsonde und Gefäß eine Gummiplatte (Spezialabsorptionsgummi, Dicke: 3,0 mm) eingebracht, die eine Ultraschalldämpfung von 17 dB bei 3,5 MHz Dopplerfrequenz bewirkte, so daß eine bei in-vivo-Untersuchungen zu beobachtende Schallabschirmung simuliert werden konnte. Der Nachweis des Ultraschalldopplersignals wurde mit einer in den Kreislauf integrierten CW-Doppler-Sonde in einer fixierten Anordnung (Fetal-Dopplergerät FetaSafe 1 und Ultraschall-Doppler-Meßküvette) erbracht.

5.2.4 Arteriellles Filter

Nach Passage der CW-Doppler-Meßanordnung wurde im Kreislauf ein Filter passiert (arterielles Filter AF 1025) welches eine Porenweite von 25µm besaß. Es diente zur Simulation engerer Gefäßabschnitte, sorgte für einen zusätzlichen Abbau von Microbubbles und fing partikuläre Bestandteile im Kreislauf auf.

5.2.5 Hauptkreislauf und Kunstherz

Der Ausgang dieses Kreislaufteiles mündete in einem Vorratstank und dem Hauptkreislauf des Systems. Der Antrieb dieses Kreislaufes erfolgte meist mit dem integrierten Kunstherzsystem (Driver Unit, künstlicher Ventrikel, Windkessel; Abbildung 5-1). Die Form dieses aus Silikon hergestellten Phantoms entsprach weitgehend der anatomischen Form des menschlichen Herzens. Um den Widerstand des menschlichen Mediastinums bei der kardialen Dilatation in vivo nachzuempfinden, wurde das künstliche Herz in einem mit Wasser gefüllten Plexiglastank positioniert. Ein elektronisch gesteuerter Hubkolbenantrieb erzeugte die für die "Systole" bzw. "Diastole" notwendigen Über- und Unterdrücke. Dieses Kunstherzsystem ermöglichte es, beliebige Fluß- und Druckprofile verschiedenster Gefäße so nachzubilden, daß sie den natürlichen Verhältnissen am Menschen weitestgehend entsprachen.

5.2.6 Rollenpumpenantrieb

Alternativ zur Anwendung des Kunstherzantriebes wurde das Kreislaufsystem zur Vereinfachung über eine Rollenpumpe angetrieben. In diesem Falle war die Frequenz der Druckpulsationen im Gesamtsystem höher, so daß die Meßdatenauswertung bei Fragestellungen insbesondere zur Infusion vereinfacht wurde. Die Glättung der Meßwertkurven wurde auf diese Weise erheblich erleichtert.

5.2.7 Meßdatenerfassung

Die Meßdatenerfassung erfolgte am Akustikausgang des Fetal-Doppler-Gerätes über ein spezielles Computersystem (in Abbildung 5-1 als CDAS bezeichnet). Das Computersystem wurde mit einem Standard-Personal-Computer (PC) per serieller Verbindung (in Abbildung 5-1 als RS 232 C bezeichnet) verkoppelt, welches sämtliche Meß- und Regelfunktionen wie beispielsweise die Dopplersignalaufbereitung, die Unterdruckerzeugung und -regulierung, die Erfassung und Registrierung aller Druck-, Temperatur- und pH-Wert-Sensoren, die Datenaufbereitung und die Störungsanalyse überwachte und regelte.

5.2.8 PC-Ankopplung, Meßdatenübertragung

Das auf dem IBM-kompatiblen Personalcomputer installierte spezielle Software-Programm SERITASK ermöglichte die On-line-Datenerfassung und -Visualisierung auf dem Monitor aus den seriell übertragenen Daten. Alle Datenfiles wurden in einem mittels der Software Microsoft® EXCEL lesbaren Format erstellt.

5.2.9 Versuchsdurchführung

Mit dem eben beschriebenen Versuchsaufbau wurden 49 Versuche mit Gabe des Ultraschallsignalverstärkers Levovist® durchgeführt. Jeder Versuch wurde mit zwei Vials Levovist®, aufbereitet mittels 10.8ml Ampuwa [steriles, pyrogenfreies Aqua ad injectabilia] auf 4g Levovist®, in der empfohlenen Konzentration von 300 mg/ml (74) begonnen und auf einem Videotape mittels eines Super-VHS-Videorecorders der Firma Sony auf Kassetten der Firma BASF mit jeweils 180 min Spielzeit aufgezeichnet.

Als Präparationszeit für das Ultraschallkontrastmittel wurden zwei Minuten festgelegt. Die Präparation von Levovist wurde nach folgendem Standard durchgeführt: Das Ampuwa-Levovist-Gemisch wurde auf einer Präparationshilfe (Heidolph, REAX 2000) für 10 Sekunden auf der Geschwindigkeitsstufe 4 auf einer Skala von 0 bis 9 durchgemischt. Anschließend wurden beide Vials in den Pulsar® aufgezogen.

Nach jedem durchgeführten Versuch wurde das Systemwasser mit einem Sonostat-833-Gerät der Firma Siemens bei einer Leistung von 2 Watt/cm² fünf Minuten lang von Microbubbles gereinigt. Das infundierte Signalverstärkervolumen wurde vom Computer registriert. Nach Überschreitung von einem zuvor festgelegten Schwellenwertes wurde die Systemflüssigkeit ausgetauscht.

Um die optimale Infusionsrate, Bolusstärke- und Boluskombination und den potentiellen Einfluß der Gefäßlumenweite zu evaluieren, wurden jeweils 31 Versuche mit einem großen und 18 Versuche mit einem kleinen Gefäßmodell durchgeführt. Für das großlumige Gefäßmodell wurde für acht Versuche eine Basisinfusionsrate von 0,5 ml/min. mit additionellen Boli von 1, 2 und 3 ml/s

verwendet. Im gleichen Modus wurden weitere elf Versuche mit 1 ml/min. und 13 Versuche mit 2 ml/min. Basisinfusionsrate durchgeführt. Bei dem kleinumigen Gefäßmodell wurden jeweils vier Versuche mit einer Basisinfusionsrate von 0,5 ml/min. bzw. 1 ml/min. sowie fünf Versuche mit Basisinfusionsraten von 2 ml/min. im oben beschriebenen Modus durchgeführt. Während bei den vorgenannten Versuchsreihen jeweils zunächst die Einstellung einer Signalintensitätsplateauphase in der Powerdopplersonographie abgewartet wurde, bevor mit der ersten Bolusapplikation begonnen wurde, wurden anschließend zusätzlich fünf weitere Versuche mit sofortiger Bolusgabe durchgeführt, d.h. einer Bolusapplikation bereits zu Beginn der Infusion, mit dem Ziel, möglichst schnell ein Plateau zu erreichen und die ansonsten lange Anflutungsphase zu vermeiden. Auch bei diesen Versuchen wurde eine Basisinfusionsrate von 1 ml/min. verwendet. Die Bolusinjektionsdauer betrug jeweils eine Sekunde.

Nach Versuchsabschluß wurden die Videoaufzeichnungen von drei dopplersonographisch erfahrenen Personen unabhängig voneinander analysiert und gemäß der in Tabelle 5-1 aufgeführten Skala beurteilt. Diese Ergebnisse wurden mit den vom Computersystem, welches in den Versuchsaufbau integriert war, automatisch registrierten und aufgezeichneten Meßdaten zur Bolusapplikation verglichen.

Für die optisch-semiquantitative Auswertung der auf Video aufgezeichneten Versuche wurde folgende Gradeinteilung verwendet:

Grad	Klassifizierung
1	Farbpixelausfüllung des Gefäßlumens < 50 %.
2	Farbpixelausfüllung des Gefäßlumens > 50 %, rotkodierte Pixel überwiegen.
3	Farbpixelausfüllung des Gefäßlumens > 50 %, gelbkodierte Pixel überwiegen.
4	Farbpixelausfüllung des Gefäßlumens ca. 80%, Anteil der gelbkodierten Pixel ca. 80 %.
5	Farbpixelausfüllung des Gefäßlumens = 100 %, homogen gelbkodiert.
6	Wie Stadium 5, jedoch Überfließen der Farbpixel über die Gefäßgrenzen um maximal 10 % des Gefäßdurchmessers.

Tabelle 5-1: Beurteilungsschema für die optische Signalverstärkungsquantifizierung.

Anzumerken ist, daß bei dem kleinumigen Gefäßmodell das Stadium 3 optisch nicht zuverlässig zum Stadium 2 und 4 abzugrenzen war, so daß dieses nicht mit in die Auswertung einbezogen wurde. Folglich entspricht die Differenz von Stadium 2 zu Stadium 4 beim kleinumigen Gefäßmodell einer Steigerung der Signalstärke in der subjektiv-optischen Quantifizierung um nur einen Grad.

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Großlumiges Gefäßmodell (Basisinfusionsrate 0,5 ml/min)

In unserer Studie zeigte sich, daß bei einer Infusionsrate von 0,5 ml/min keine falsch positiven Signalverstärkungsgraderhöhungen gesehen wurden. Unabhängig von der Bolusstärke, welche 1 ml/s, 2 ml/s oder 3 ml/s betrug (bei einer Bolusdauer von einer Sekunde somit 1 ml, 2 ml oder 3 ml entsprechend), wurden alle Boli, die an erster und zweiter Stelle der Bolusreihenfolge gegeben wurden, von allen drei Beobachtern korrekt erkannt. Bei den zuletzt, also an dritter Stelle applizierten Boli wurden nicht alle 1 ml/s- und 2 ml/s-Boli gesehen. Dies ist auf die kurze Halbwertszeit des Kontrastmittels zurückzuführen, da diese Boli erst nach einer Versuchsdauer von 10 bis 15 Minuten gegeben wurden und somit bereits die signalverstärkende Potenz des Kontrastmittels deutlich nachgelassen hatte. Von den an dritter Stelle applizierten Boli wurden nur die 3 ml/s-Bolusinjektionen erkannt, erklärbar durch die bei dieser hohen Boluskonzentration trotz der seit Ansetzen der Suspension bereits verstrichenen Zeit noch suffiziente Signalverstärkungspotenz, um eine sichtbare Veränderung zu bewirken. Das Signalverstärkungsplateau außerhalb der Bolusphasen wurde bei fünf von acht Versuchen von allen Beobachtern als Grad 2 eingestuft, bei drei von acht Versuchen als Grad 4. Es lag somit außerhalb der Bolusapplikationsphasen in keinem Fall eine homogene und vollständige Farbkodierung des gesamten Gefäßmodelllumens vor.

5.3.2 Großlumiges Gefäßmodell (Basisinfusionsrate 1,0 ml/min)

Bei einer Basisinfusionsrate von 1 ml/min wurden ähnlich der 0,5 ml/min-Infusion nahezu alle Boli erkannt, die an erster und zweiter Stelle gegeben wurden. Lediglich ein Beobachter übersah einen von fünf gegebenen 1 ml/s-Boli, welcher an erster Stelle von den drei Boli appliziert worden war. Bei jenen Boli, welche an dritter Stelle appliziert wurden, fiel auf, daß fast alle 1 ml/s-Boli nicht erkannt wurden. Lediglich ein Beobachter erkannte einen von vier 1 ml/s-Boli an dritter Stelle. In nur 50 % der Fälle wurden die 2 ml/s-Boli an dritter Stelle erkannt. Wie bei der 0,5 ml/min-Infusionsrate wurden auch hier alle 3 ml/s-Boli erkannt. Anzumerken ist, daß bei dieser Infusionsrate jeder Beobachter jeweils zwei falsch positive - also real nicht vorhandene - Signalverstärkungen bei unterschiedlichen Versuchen registrierte. Das Signalverstärkungsplateau wurde bei drei von zehn Versuchen als Grad 2 und bei sieben von zehn Versuchen als Grad 4 eingestuft. Auch in diesem Fall wurde also keine vollständige Gefäßmodelllumenfarbkodierung beobachtet.

5.3.3 Großlumiges Gefäßmodell (Basisinfusionsrate 2,0 ml/min)

Bei dieser Infusionsrate wurden nur 50 % der 1 ml/s-Boli erkannt, wobei der überwiegende Teil der nicht erkannten Boli an erster Stelle gegeben wurde. Es wurden alle 2 ml-Boli erkannt unabhängig von der Reihenfolge ihrer Applikation. Bei der 3 ml-Bolusgabe wurden 90 % der gegebenen Boli korrekt gesehen, wobei einer von 15 Boli an erster und zwei von 15 Boli an zweiter Stelle nicht wahrgenommen wurden. Als falsch positiv wurden bei dieser Infusionsrate jeweils drei Signalverstärkungen bei verschiedenen Versuchen eingestuft. Das Plateau der Signalverstärkung wurde bei vier von zwölf Versuchen als Grad 2, bei sechs von zwölf Versuchen als Grad 4 und bei zwei von zwölf Versuchen als Grad 5 eingestuft. Bei einer Basisinfusionsrate von 2,0 ml/min wurde somit in den Versuchsreihen erstmals eine vollständige, homogene Gefäßlumenfarbkodierung des farbdopplersonographisch anzustrebenden Grades 5 registriert.

5.3.4 Kleinlumiges Gefäßmodell (Basisinfusionsrate 0,5 ml/min)

Von allen applizierten Boli der Stärken 1 ml/s, 2 ml/s und 3ml/s wurde nur einer von einem Beobachter nicht erkannt. Hierbei handelte es sich um einen 1 ml/s-Bolus, der an dritter Stelle gegeben wurde. Auch wurden keine falsch positiv beobachteten Signalverstärkungen registriert. Das Plateau der Signalverstärkung wurde bei drei von vier Versuchen als Grad 2 und bei einem von vier Versuchen als Grad 4 gedeutet (cave: Grad 3 steht beim kleinlumigen Gefäßmodell nicht zur Verfügung!)

5.3.5 Kleinlumiges Gefäßmodell (Basisinfusionsrate 1,0 ml/min)

Bei dieser Infusionsrate wurden alle gegebenen Boli von allen Beobachtern erkannt. Es wurden somit weder falsch positiv noch falsch negativ erkannte Signalverstärkungen festgestellt. Das Plateau der Signalverstärkung wurde bei dieser Infusionsrate stets dem Grad 4 zugeordnet. Die Sensitivität und Spezifität der erkannten Boli lag somit bei den erstrebten 100 %. Die Signalstärke der Gefäßlumenfarbkodierung zum Zeitpunkt der Basisinfusion außerhalb der Boluszeiten lag jedoch nicht beim erstrebenswerten Grad 5.

5.3.6 Kleinlumiges Gefäßmodell (Basisinfusionsrate 2,0 ml/min)

Auch bei dieser Infusionsrate wurden alle gegebenen Boli von allen Beobachtern korrekt erkannt, jedoch wurden insgesamt zwei Signalerhöhungen falsch positiv registriert. Das Plateau der Signalverstärkung wurde bei dieser Infusionsrate stets als Grad 5 gesehen.

5.3.7 Versuche mit sofortiger Bolusgabe (Basisinfusionsrate 1,0 ml/min)

Bei diesen Versuchen wurden alle gegebenen Bolusinjektionen von allen Beobachtern bei allen Versuchen erkannt. Falsch positive Ergebnisse gab es nicht. Das Signalverstärkungsplateau wurde durchgehend dem Grad 4 zugeordnet. Wie bereits bei dem in Kapitel 5.3.5. beim kleinlumigen Gefäßmodell mit einer Basisinfusionsrate von 1,0 ml/min beschriebenen Versuchsaufbau lagen somit die Sensitivität und Spezifität der erkannten Boli bei den erstrebten 100 %, wobei allerdings die Signalstärke der Gefäßlumenfarbkodierung zum Zeitpunkt der Basisinfusion außerhalb der Boluszeiten unterhalb des wünschenswerten Grades 5 lag.

5.3.8 Exemplarische Abbildungen

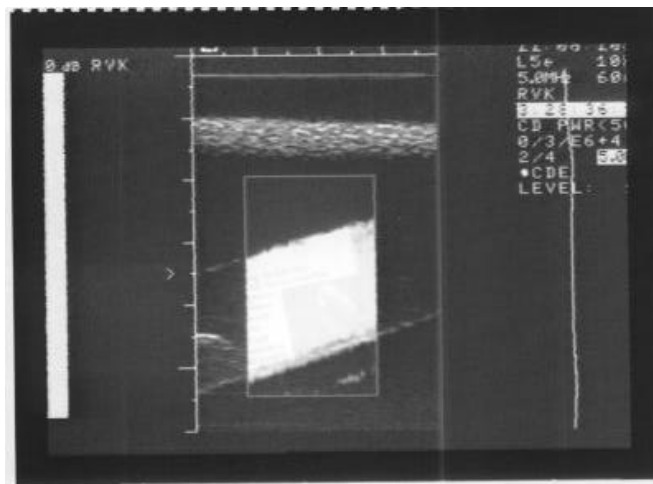


Abbildung 5-2: Darstellung des schräg durch das Monitorbild verlaufenden, großlumigen Gefäßes mit einer Farbdopplersignalverstärkung des Grades 5.

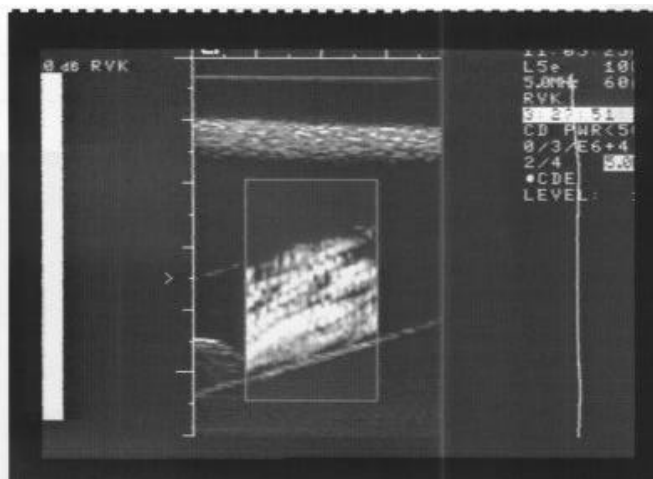


Abbildung 5-3: Darstellung des schräg durch das Monitorbild verlaufenden, großlumigen Gefäßes mit einer Farbdopplersignalverstärkung des Grades 3.

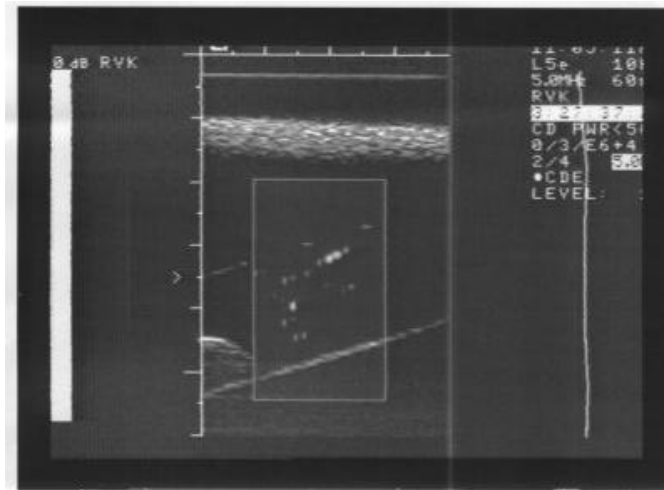


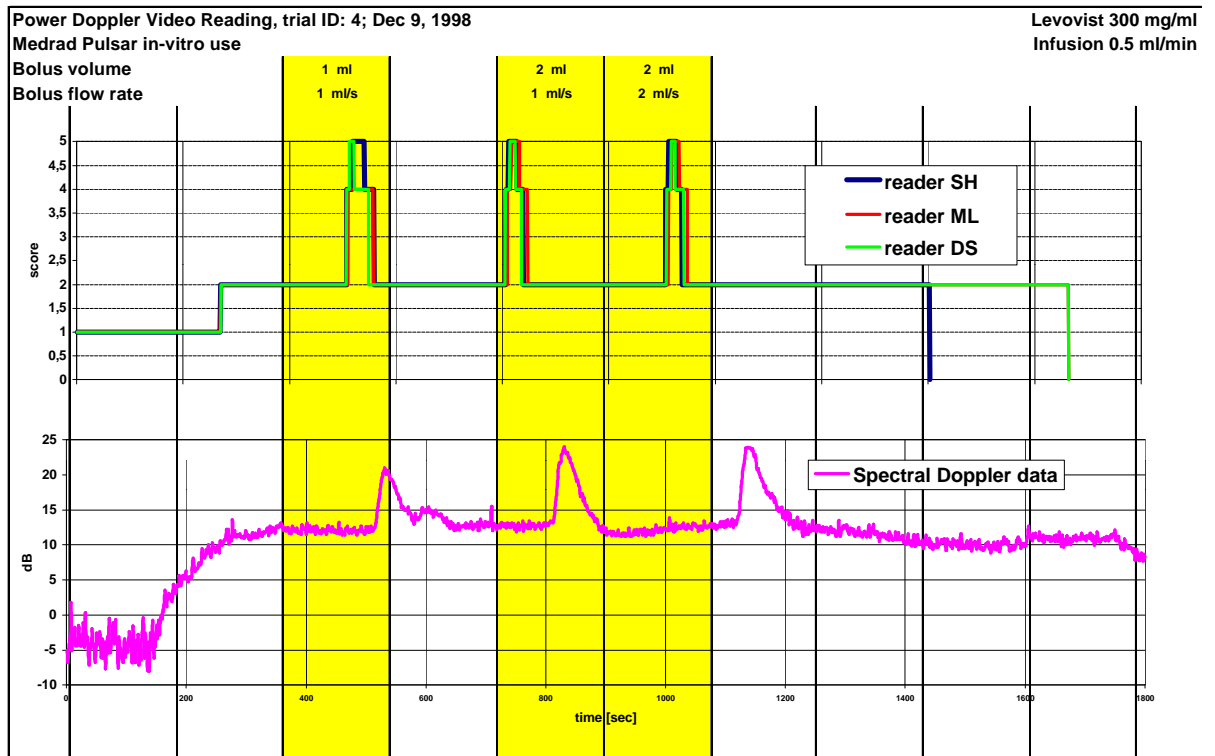
Abbildung 5-4: Darstellung des schräg durch das Monitorbild verlaufenden, großlumigen Gefäßes mit einer Farbdopplersignalverstärkung des Grades 1.

Legende:

Grad 1 = Farbpixelausfüllung des Gefäßlumens < 50 %.

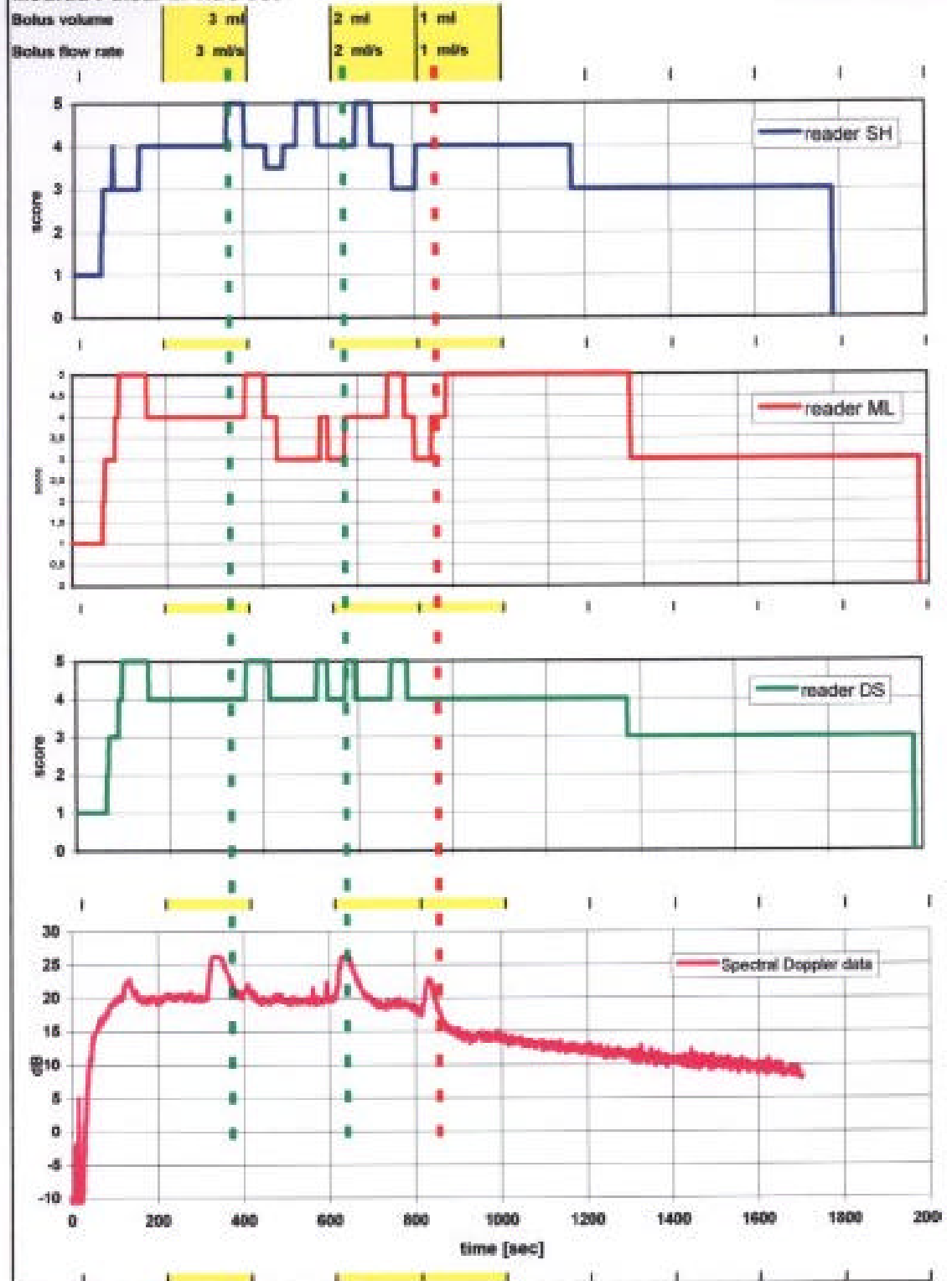
Grad 3 = Farbpixelausfüllung des Gefäßlumens > 50 %, gelbkodierte Pixel überwiegen.

Grad 5 = Farbpixelausfüllung des Gefäßlumens = 100 %, homogen gelbkodiert.



Grafik A. Vergleichende Gegenüberstellung des realen gemessenen (untere Kurve) und des subjektiv optisch von den drei Auswertern registrierten (obere Kurven) zeitlichen Verlaufs der Farbdopplersignalintensitäten mit völliger Übereinstimmung zwischen der computergestützten Bolusermittlung und den von den drei Auswertern beobachteten und protokollierten Boli. Auch zwischen den drei Auswerterprotokollen (obere Kurven) zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede (= keine wesentliche Interobservervariabilität). Die leichte zeitliche Verschiebung zwischen gemessenen (untere Kurve) und beobachteten Boli (obere Kurven) ist durch eine leichte Ungenauigkeit der Synchronisation des Videozählwerkes mit der Computerregistrierung beim Versuch des Ausgleichs des Zeitverlustes, der während der Kontrastmittelpassage durch die Strecke zwischen CW-Doppler (Meßpunkt für die Computerregistrierung) und Ultraschallscanner (Meßpunkt für die Videoaufzeichnung) unvermeidbar auftrat, zu erklären (Abbildung 5-1).

Grafik B. (folgende Seite) In diesem Falle zeigt die vergleichende Gegenüberstellung des realen gemessenen (untere Kurve) und des subjektiv optisch registrierten (obere Kurven) Farbdopplersignalintensitätsverlaufs weder eine Übereinstimmung zwischen gemessenen und beobachteten Werten noch zwischen den einzelnen Beobachterprotokollen (obere Kurven). Der Unterschied zwischen Basis- und Bolussignal war subjektiv optisch offenbar zu gering.



5.4 Diskussion

Um eine möglichst exakte Beurteilung der Gefäßversorgung eines Gewebsareals zu erzielen, wäre eine zeitlich möglichst ausgedehnte, in der Farbkodierung homogene Darstellung der Gefäßlumina wünschenswert, entsprechend dem Signalverstärkungsgrad 5 in der vorliegenden in-vitro-Untersuchung. Eine inkomplette Farbkodierung des Gefäßlumens kann Stenosen bzw. Kaliberschwankungen vortäuschen. Hämodynamisch relevante Stenosen können zwar durch den Ausschluß einer Dopplershiftverstärkung bzw. einer Flußbeschleunigung im Bereich der fraglichen Stenosierung in der Spektraldoppleranalyse widerlegt werden, jedoch bleiben weiterhin hämodynamisch noch irrelevante Intima-Media-Komplex-Verdickungen, welche u. a. als Parameter für die Therapieerfolgs- bzw. Krankheitsverlaufskontrolle bei familiären Fettstoffwechselstörungen gemessen werden, im Sinne einer beginnenden Arteriosklerose in der Diskussion. Desweiteren kann eine artefizielle Gefäßkaliberschwankung das Vorliegen eines irregulär konfigurierten, von Ektasien und Bloodpools durchsetzten Gefäßes wie bei maligner Angiogeneese vortäuschen.

Dieser Optimalzustand der Gefäßlumenfarbkodierung des Grades 5 kann aber aufgrund von Kaliberschwankungen und verschiedenen Gefäßtiefen bei kontinuierlicher Signalverstärkerinfusion kaum erreicht werden. Hohe Kontrastmittelkonzentrationen mit nicht zu vernachlässigenden kostentreibenden Effekten wären erforderlich. Wünschenswert wäre demnach das Erreichen einer möglichst zeit- und kontrastmittelsparenden Variation der Injektionsvolumina, so daß die Signalverstärkung der Gefäßstruktur des zu beurteilenden Gebietes angepaßt werden kann. Dabei sollten Artefakte vermieden werden. Allerdings kann diese Variation der Infusionsparameter ohne Verlust an wertvoller Untersuchungszeit bei kurzer Halbwertszeit des Kontrastmittels und ständiger, zeitraubender Neueinstellung der Untersuchungsregion kaum durch den sonographischen Untersucher selbst vorgenommen werden, so daß entweder eine zweite Person während der Untersuchung oder ein im voraus programmierbares Injektionsgerät erforderlich wären. Durch den programmierbaren Perfusor Pulsar® ergibt sich nun die technische Möglichkeit der oben beschriebenen Applikationsart. Ziel der vorliegenden Untersuchung war daher die Evaluation der subjektiv-optischen Wirkung unterschiedlicher Basisinfusionsraten und Bolusstärken für verschiedene Gefäßtypen auf den jeweiligen Untersucher.

Um eine Bolusgabe sinnvoll einsetzen zu können, muß sie eine sichtbare Signalverstärkung hervorrufen, die weder Artefakte verursacht noch für eine zu kurze Zeit sichtbar ist. Eine manuelle Bolusapplikation ist mit dem Nachteil der Notwendigkeit einer erneuten Präparation und Applikation des Signalverstärkers behaftet, soweit nicht bei der Erstbolusgabe bereits das zu beurteilende Gefäßsystem suffizient dargestellt und beurteilt werden konnte. Wünschenswert wäre daher eine Basisinfusionsrate, bei der der überwiegende Teil der Gefäße homogen dargestellt wird und schlecht darstellbare Gefäße oder Gefäßabschnitte durch eine möglichst langanhaltende, zusätzliche Signalverstärkung ebenfalls noch ausreichend zuverlässig beurteilt werden können. Auch sollte die Möglichkeit einer nochmaligen, auch in der Stärke variierbaren Bolusgabe vorhanden sein, soweit bei der ersten Bolusgabe das gewünschte Ergebnis nicht erzielt wurde. Albrecht et al. (2.) stellten fest, daß eine zufriedenstellende Signalverstärkung bei kontinuierlicher Infusion über einen Zeitraum von maximal 15 Minuten erreicht werden könnte, und gemäß Herstellerangaben ist die Verwendbarkeit der angesetzten Levovistsuspension bis zu 15 Minuten nach Präparation empfohlen. Die optimale Nutzung dieser Zeitspanne sollte auch eine noch erfolgreiche Bolusgabe zum Ende der Untersuchung beinhalten.

Um die verfügbare Zeit effizient zu nutzen, sollte durch die gewählte Infusionsrate schon eine annähernd optimale Darstellung gelingen. Desweiteren sollte eine für 15 Minuten ausreichende Signalverstärkermenge zur Verfügung stehen, um mehrere Boli applizieren zu können, die die gewünschte zusätzliche Verstärkung erbringen, entsprechend einem Plateaugrad 4, von dem ausgehend bei Bolusgabe möglichst lange der Grad 5 erreicht wird.

Bei Versuchen mit 0,5 ml/min-Infusionsraten wurde dieses Ergebnis bei beiden Gefäßmodellen nicht erreicht. Es wurden zwar beim großlumigen Modell 91,7 % und beim kleinumigen Modell 97,2 % der Boli erkannt, jedoch wurde beim überwiegenden Teil der Versuche nur ein Plateau des Grades 2 und durch die Bolusgabe nur für maximal 30 Sekunden der optimale Grad 5 erreicht. Erschwerend kommt hinzu, daß bei einem derartigen Signalanstieg (Grad 2 auf maximal Grad 6)

mehrere Signalverstärkungsgrade innerhalb kurzer Zeit durchschritten werden, so daß eine zufriedenstellende Beurteilung des Gefäßes nicht möglich ist. Daß bei diesen Versuchen auch der Grad 4 als Plateau gesehen wurde, ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß diese Versuche am Ende einer Versuchsreihe lagen, bei denen der Galaktosegehalt im System gegenüber den anfänglichen Versuchen erhöht war. Dieses Phänomen war bei allen Versuchsreihen zu beobachten.

Basisinfusionsraten von 2,0 ml/min wurden beim großlumigen Modell in 50 % der Fälle als Plateau des Grades 4 eingestuft, in 33,3 % der Fälle als Grad 2 und in 16,7 % der Fälle sogar als Grad 5. Es wurden 79,2 % aller Boli erkannt. In neun Fällen wurden falsch positive Signalerhöhungen registriert. Diese großen Schwankungen deuten darauf hin, daß auch diese Infusionsrate eher nicht zu empfehlen ist, da sie bereits im In-vitro-Modell keine exakt einstellbare Verstärkung des Zielgebietes bietet. Die verschiedenen Plateaugrade können auf einer subjektiven Fehleinschätzung beruhen, da die Videoaufzeichnungen an verschiedenen Tagen begutachtet wurden. Entscheidend ist jedoch, daß die durch den Bolus hervorgerufenen Veränderungen überhaupt erkannt wurden. Auffallend ist, daß bei dieser Basisinfusionsrate die Anzahl der falsch positiv eingestuften Signalverstärkungen von allen Infusionsraten am höchsten war. Die Begründung liegt hier in der mittleren Verstärkung der Boli, gemessen mittels Spektraldopplersonographie, die eindeutig mit zunehmender Infusionsrate abnimmt (die durchschnittliche Signalverstärkung eines 3 ml/s-Bolus bei einer Infusionsrate von 2 ml liegt mit 5,9 dB unterhalb der Verstärkung eines 1 ml/s-Bolus bei einer Infusionsrate von 0,5 ml/min). Somit ist die Kontrastierung bei höheren Infusionsraten schlechter als bei kleinen Infusionsraten, wodurch Fehleinschätzungen möglich werden.

Beim kleinumigen Modell wurden 100 % der Versuche einem Plateau des Grades 5 zugeordnet. Zusätzlich wurden 100 % der gegebenen Boli erkannt. Diese Bolusgaben führten allerdings zu einer Überzeichnung der Gefäßwand - entsprechend dem Grad 6 - und zu Blooming-Artefakten, die die Beurteilbarkeit eher einschränkten. Dies war auch bei dem großlumigen Gefäßmodell zu beobachten. Insgesamt wurden 2 falsch positive Signalerhöhungen gesehen.

Die Basisinfusionsrate von 1 ml/min erzielte Ergebnisse, die dem oben beschriebenen Optimalzustand am nächsten kamen. Beim großlumigen Modell wurde bei 70 % dieser Versuche ein Plateau des Grades 4 festgestellt, beim kleinumigen Modell sogar in 100 % der Fälle. Ebenso ist die Standardabweichung bei der gemessenen mittleren Spektraldopplerverstärkung im Plateaubereich bei dieser Infusionsrate am geringsten. Dieses zeigt, daß diese Infusionsrate die stabilsten Voraussetzungen bietet. Bei dem großlumigen Modell wurden 56,6 % der 1 ml/s-Boli nicht erkannt, beim kleinumigen Modell 50 %, wobei die nicht erkannten Boli überwiegend als letzter Bolus im jeweiligen Versuch gegeben wurden, bedingt durch die Halbwertszeit von Levovist®. Bei den übrigen Bolusstärken wurden alle gegebenen Boli auch als solche erkannt. Die 2 ml/s-Boli wurden beim großlumigen Modell stets als einstufige Graderhöhungen (überwiegend von Grad 4 auf Grad 5) beurteilt. Beim kleinumigen Modell wurde in 58,3 % der Fälle eine solche Erhöhung gesehen, in 41,7% der Fälle eine Erhöhung von Grad 4 auf Grad 6. Die 3 ml/s-Boli wurden beim großlumigen Modell mit einer einstufigen Graderhöhung in 76,9 % der Fälle und einer zweistufigen in 23,1 % der Fälle beurteilt. Beim kleinumigen Modell wiesen 33,3 % eine einstufige, 58,3 % eine zweistufige und 8,4 % eine dreistufige Signalverstärkungsgraderhöhung auf. Von einem Beobachter wurde sogar nach einem vorübergehenden Plateauabfall im Versuchsverlauf auf Grad 2 ein Anstieg von Grad 2 auf Grad 6 beobachtet. Im übrigen gingen die Erhöhungen stets von einem Plateaugrad 4 aus.

5.5 **Schlußfolgerungen**

Es zeigt sich also, daß bei einer Infusionsrate von 1 ml/min beim klein- und beim großlumigen Gefäßmodell ein Signalverstärkungsplateau erreicht wird, welches eine annähernd optimale Gefäßdarstellung erlaubt und noch ausreichend Spielraum für mehrfache Bolusgaben bietet, welche auch optisch gut additionell zum Plateau wahrnehmbar sind. Empfehlenswert ist zunächst die Wahl eines 2 ml/s-Bolus mit einer Injektionsdauer von einer Sekunde, da bei diesem Bolus die optimale Farbkodierung im Powermodus am zuverlässigsten erreicht wurde. Bei übermäßigen Artefakten sollte die Bolusstärke nach unten, bei unzureichender Verstärkung nach oben korrigiert werden. Die vorliegenden Testergebnisse bezüglich des Perfusors Pulsar® lassen eine medizinische und ökonomische Optimierung des Levovisteinsatzes in der Powerdopplersonographie erhoffen.

6 Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kontrastgebung von d-Galaktose in der Farbduplexsonographie von Hauttumoren

6.1 Problemstellung

Der neben dem allgemeinen Inzidenzanstieg mittelfristig festgestellte Anstieg der frühzeitig bei noch kleiner Tumorgroße unter 0,75 mm erstdiagnostizierten malignen Melanome (159) läßt eine Steigerung der diagnostischen Treffsicherheit unter Berücksichtigung neuer diagnostischer Aspekte, z. B. der Angiogenese unabdingbar erscheinen. Auch im Hinblick auf Prognose und Therapieplanung und aus kosmetischen Gründen ist eine treffsichere praeoperative Diagnostik wünschenswert. Da der in der vorliegenden Untersuchung im Zentrum der Betrachtung stehende Angiogeneseaspekt als Malignitätskriterium in Wechselwirkung zur Tumorgroße steht, werden in dieser tierexperimentellen Untersuchung unterschiedlich große Raumforderungen des gleichen histologischen Zellmaterials bezüglich ihrer Vaskularisation analysiert.

Da die Beurteilung der Tumervaskularisation insbesondere bei kleinen Raumforderungen kaum möglich war und bisher in der Regel subjektiv qualitativ erfolgte, soll in der vorliegenden Studie die signalverstärkte farbkodierte Duplexsonographie hinsichtlich ihrer Aussagekraft bei der Angiogeneseanalyse geprüft werden, wobei ein neu entwickeltes Softwareprogramm der objektiven Quantifizierung dienen soll, welches eventuell in der späteren Routinediagnostik beim Menschen eingesetzt werden könnte. Diese Methode könnte neben Breslow-Index und Clark-Level über die Angiogeneseanalyse zur Dignitätsbestimmung, Prognoseevaluierung sowie Therapieplanung und -erfolgskontrolle beitragen.

6.2 Material und Methodik

6.2.1 Tierspezies

Untersucht wurden immundefiziente männliche Mäuse des Stammes Charles-River Deutschland (C57BL/6) mit einem Alter zwischen 50 und 60 Tagen (110,111). Jeweils vor Beginn der sonographischen Untersuchungen betrug das durchschnittliche Körpergewicht 20 bis 25 g. Für die Versuchsreihe lag eine behördliche Genehmigung vor.

6.2.2 Zelltyp

Melanomzellen des Typs B16 werden immundefizienten Mäusen des Typs C57BL/6J intravenös appliziert und nach Koloniebildung im Lungenparenchym als neue Generation B16-F1 entnommen. Durch laufende Wiederholung dieses Vorgangs mit der jeweils neu gewonnenen Zelllinie entstehen weitere B16-Linien wie beispielsweise B16-F5, B16-F10 oder B16-F11 (Abbildung 6-1). Die Kultivierung der Zellen erfolgt in Monolayern. Intravenös injizierte B16-F1-Zellen lassen eine erheblich geringere Aggressivität bei der Lungenmetastasenbildung mit einer geringeren Zahl von Filiae in einem bestimmten Zeitraum erkennen als z.B. der Typ B16-F10. Als mögliche Erklärungen werden die raschere Thrombozytenaggregation mit stärkerer Lungengefäßembolisierung bei den aggressiveren jüngeren Zelllinien angeführt (44) bzw. deren gesteigerte Zelladhäsionskräfte (112). Die B15-F1-Linie ist wegen ihrer niedrigeren Aggressivität und Lungenmetastasierungsrate für die

Hauttumoruntersuchung sehr gut geeignet, da diese lokal sub- oder intrakutan ohne übermäßige systemische Belastung der Mäuse injiziert und kultiviert werden kann.

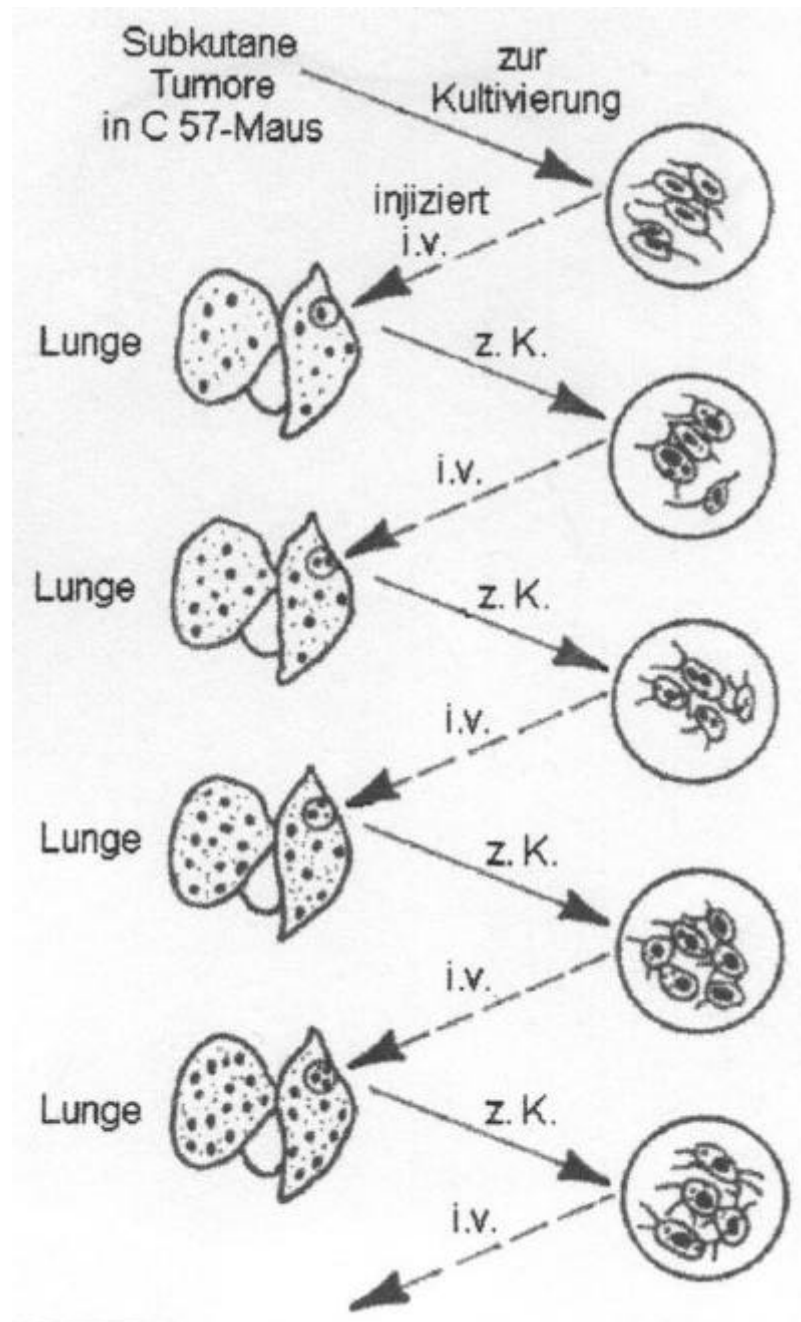


Abbildung 6-1: Schematische Darstellung von Kultur und Transplantation der B16-Melanom-Zellen.

6.2.3 Zellaufbereitung und -implantation

Tumorzellen wurden gewonnen durch Entnahme aus einem Tumor nach dessen Freipräparation und Zerkleinerung in einer mit Hanks-Medium gefüllten Petrischale. Nach Auskratzen der Petrischale und Restzerkleinerung mittels einer Schere wurden die Tumorzellen über einen mit einem Sieb versehenen Trichter unter tropfenweiser Zugabe von Hanks-Medium in Zentrifugenröhrchen à 50 ml überführt und drei bis fünf Minuten bei 1.000 Umdrehungen pro

Minute in einer Minifuge RF (Fa. Heraeus Sepatech) zentrifugiert. Zur Tumorinduktion in immundefizienten Mäusen wurden die Zellen dreimal mit jeweils 30 ml Dulbeccos Phosphate-Buffered-Saline (= Ca^{2+} - und Mg^{2+} -haltiges PBS) gewaschen. Anschließend wurden 2 - 3 ml Trypsin-Ethylen-Glykol-bis-N,N'-**tetraactic-Säure** (EDTA)-Gebrauchslösung, welche 0,2 % Trypsin und 0,08 % EDTA enthält, über den Zellen verteilt und sofort wieder abgezogen. Nach einer einminütigen Inkubationszeit bei ca. 20 - 22°C und nach mikroskopisch kontrolliertem Abrunden der Zellen wurden diese durch Schlagen der Kulturflasche gegen die Handfläche abgelöst. Durch Hinzufügen von 5 ml Kulturmedium (= Ca^{2+} - und Mg^{2+} -haltiges PBS) wurden auch eventuell noch adhärenente Zellen abgelöst und eine eventuelle Kohärenz durch mehrmaliges Füllen und Entleeren einer 10-ml-Pipette beseitigt. Die Zelldichtebestimmung erfolgte in einer Neubauer-Zählkammer durch mikroskopische Zellauszählung.

Zur Differenzierung der vitalen und avitalen Zellen wurden je 50 µl Trypanblau und Tumorzellsuspension vermischt und nach zweiminütiger Inkubationszeit unter einem Mikroskop des Typs Axiovert 135 das Verhältnis der Trypanblau aufnehmenden zu den nicht aufnehmenden Zellen bestimmt. Gemäß der Formel

$$\text{Vitalitätsquote} = n * 2.000 / 0,4 \mu\text{l} [\text{Zellen} / \text{ml}] \quad (n = \text{Anzahl der ausgezählten Zellen})$$

wurde der Anteil der vitalen Zellen errechnet. Die Zellsuspension wurde anschließend mittels Kulturmediumzusatzes auf eine Konzentration von 10^6 Zellen / ml eingestellt.

Für die Zelleinsaat wurden 1 ml Zellsuspension und 29 ml Kulturmedium in die Kulturflaschen pipettiert entsprechend einer Zelldichte von $3,3 * 10^4$ Zellen / ml. Die nicht humanpathogenen, murinen, melanotischen Melanomzellen der Linie B16-F1 (17,43,45,52,165), deren Linie B16 erstmals 1973 beschrieben wurde, wurden in den Kulturflaschen à 75 cm³ in Dulbeccos modifiziertem Eagle-Nährmedium des Typs Minimum essential medium eagle mit Zusätzen von 100 µg/ml Gentamycin, 1 % Glutamin, 5 % FCS (Fa. Sigma, St. Louis, USA) in einem Brutschrank bei 37°C in einer Atmosphäre von 5 % CO₂-Gehalt und dampfgesättigter Umluft kultiviert. Einmal pro Woche mußte unter diesen Bedingungen eine Umsetzung der Zellen erfolgen. Diese wöchentliche Umsetzung entfiel bei Zelleinfrierung nach Abzentrifugieren (120 g, 5 Minuten) und Resuspension in ein Kulturmedium bei einer Konzentration von 10^6 Zellen / ml mit anschließender Verfüllung in Kryoröhrchen und Vermischung von jeweils 1,3 ml Zellsuspension mit 100 µl DMSO. Das Einfrieren erfolgte dann in einem vorgefüllten Freezing container (4°C), der für mindestens 48 Stunden bei -70°C inkubiert und anschließend in flüssigem Stickstoff verwahrt wurde. Das Auftauen erfolgte bei einer zweiminütigen Erwärmung bei 37°C mit nachfolgender Aufnahme der Zellen in 30 ml Kulturmedium und fünfminütiger Abzentrifugation bei 120 g. Nach Resuspension in Kulturmedium konnte die Einsaat in Kulturflaschen erfolgen.

Anschließend erfolgte die Implantation der sich in Suspension befindlichen Zellen mittels einer 27G-Kanüle mit einem Durchmesser von 0,42 mm sowohl intra- als auch subkutan paravertebral ca. 7 mm von der Schwanzwurzel entfernt. Es wurden für jedes Tier jeweils 100 µl Suspension mit $2 * 10^5$ Zellen zur Applikation bereitgehalten..

Die für die Implantation und die sonographische Untersuchung notwendige Narkotisierung der Tiere erfolgte nach veterinärmedizinischer Beratung durch Injektion von 2,5 mg / ml Nembutal® in einer 1:10-NaCl-Verdünnung in einer Gesamtmenge von 1 ml / kg Körpergewicht intraperitoneal.

Nach der Rasur der Mäuse zwischen dem Nieren- und Oberschenkelbereich beidseits erfolgte die Tumorinduktion linksseitig subkutan (1 Injektion von 50 µl bei 25 Mäusen) und rechtsseitig intrakutan (3 Injektionen von je 10 µl bei 4, 2 Injektionen von je 20 µl bei 11 und 3 Injektionen von je 20 µl bei 10 Mäusen) mit der oben beschriebenen Zellsuspension.

Tabelle 6-1 zeigt das Induktionsschema im Überblick.

Induktionsvarianten	Anzahl der Mäuse mit intrakutaner Induktion	Anzahl der Mäuse mit subkutaner Induktion
1 * 50 µl	0	25
3 * 10 µl	4	0
2 * 20 µl	11	0
3 * 20 µl	10	0

Tabelle 6-1: Induktionsschema

6.2.4 Vorbereitung der Versuchstiere

Unmittelbar nach Eintritt der Narkosewirkung vor dem Beginn der sonographischen Untersuchung wurden die Versuchstiere mit einer digitalen Waage des Typs Mettler PM 2500 Delta Range® gewogen. Nach einer erneuten Rasur erfolgte die Lagerung des zu untersuchenden Tieres auf dem durch ein externes Wärmesystem zum Schutz der Mäuse vor Auskühlung erwärmten Untersuchungstisch. Auf die seitlich gelagerten Mäuse wurde vorgewärmtes Ultraschallgel aufgebracht und der Schallkopf mit Hilfe einer Schraubzwingenhalterung derartig positioniert, daß der Tumor zentral auf dem Monitorbild des Ultraschallgerätes zu erkennen war. Durch die mechanische Halterung war eine wesentliche Änderung der sonographischen Tumorschnittebene ausgeschlossen.

Für die intravenöse Applikation des Ultraschallsignalverstärkers wurde vor Untersuchungsbeginn eine Schwanzvene mit einer mit NaCl-Lösng gefüllten Butterflykanüle (Butterfly 625, Fa. Abbott, Irland) punktiert und diese Kanüle mittels Klebeband fixiert. Der Schlauch der Butterflykanüle wurde mit einer Schere auf ca. 5 cm Länge gekürzt. In dieses freie Ende wurde jeweils für die Levovistapplikation eine Tuberkulinspritze eingeführt und das Kontrastmittel bzw. nach Spritzenwechsel die Lösung zum Freispülen des Schlauches von verbliebenen Signalverstärkerresten injiziert. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 6-2 wiedergegeben.

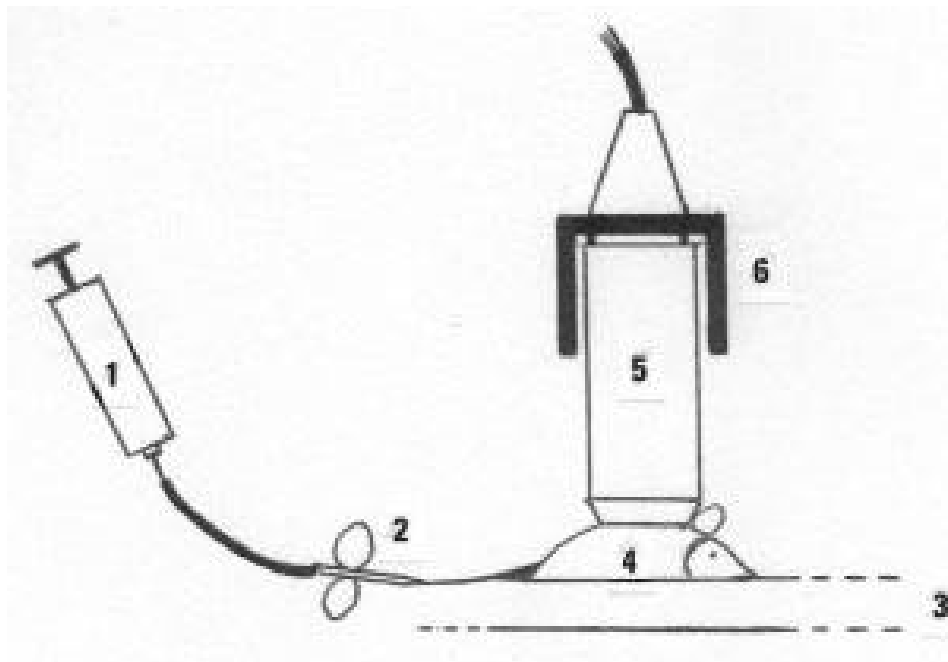


Abbildung 6-2: Versuchsaufbau: Versuchstier (4) auf dem beheizten Untersuchungstisch (3) mit aufgesetzter Schallsonde (5) und Sondenhalterungsstativ (6) sowie über eine Butterflykanüle (2) an eine Schwanzvene angeschlossenem Ultraschallkontrastmittelinjektionssystem (1).

6.2.5 Ultraschallgerät

Verwendet wurde ein Ultraschallgerät des Typs HDI 3000 der Fa.. ATL (Advanced Technologies in Laboratories, Abbildung 2-3) mit einer 10-MHz-Linear-Array-Schallsonde des Typs L 10-5. Die maximale Eindringtiefe betrug 38 mm, die Dopplerfrequenz 6 MHz, die maximal meßbare Geschwindigkeit 2,90 m/s. Zur Bilddokumentation wurde ein an das Monitor modul angeschlossener Videorekorder des Typs Panasonic AG-MD 830 eingesetzt. Zur Untersuchung wurde das Programm "Small parts / Breast" gewählt, welches in Verbindung mit dem oben beschriebenen Schallkopf eine hohe Bildaufbaufrequenz zwischen 14 und 16 Hz aufweist und somit bei nur geringer Eindringtiefe zu einer hohen Bildauflösung führt. Die Dokumentation der Untersuchungen erfolgte mittels eines S-VHS-Video-Systems.

6.2.6 Signalverstärkerapplikation

Über die intravenös liegende Butterflykanüle wurde Levovist per Hand im Bolus in Einzeldosen à 40 µl entsprechend 12 mg Levovist in einer Konzentration von 300 mg / ml appliziert. Die Injektion wurde bei Bedarf mehrfach wiederholt und die Suspension bei sichtbarer Entmischung resuspendiert. Spätestens 15 Minuten nach dem ersten Ansetzen wurde die Suspension jedoch endgültig verworfen, da die kontrastgebenden Eigenschaften zu stark reduziert waren.

6.2.7 Untersuchungsablauf

Gemäß eigenen Vorversuchen und Literatur sind maligne Melanome im Ultraschallbild in der Regel als homogene, spindelförmige bis rundliche, echoarme Raumforderungen erkennbar. Da die normalen Hautschichten der Maus des Stammes C57BL/6 mit dem eingesetzten Linear-Array-Schallkopf L 10-5 des oben beschriebenen Ultraschallgerätes ebenfalls gut differenzierbar waren, erschien eine sonographische Analyse von malignen Melanomen an den gewählten Versuchstieren prinzipiell möglich und sinnvoll.

Die Untersuchung der einzelnen Tumoren erfolgte bei jedem Versuchstier sequentiell, d. h. erst nach vollständigem Abschluß aller Untersuchungen an einem Tumor wurde der nächste analysiert. Zunächst wurde jeweils die sonographische Analyse mit der Darstellung und Vermessung des vertikalen und transversalen Tumordurchmessers sowie der Beurteilung der Binnenstruktur und des Grenzechos im B-Modus begonnen. Anschließend erfolgte vor Levovistgabe die Farbdopplersonographische Untersuchung zunächst im konventionellen frequenzkodierten Modus, dann im amplitudenkodierten Power-Modus bezüglich der Vaskularisation des Tumors und seiner Umgebung. Nach Abschluß der nativen Untersuchung in sämtlichen gewünschten Modalitäten, erfolgte die intravenöse Signalverstärkerapplikation. Es wurde jeweils die minimal mögliche Pulsrepetitionsfrequenz und die maximal ohne farbiges Hintergrundrauschen mögliche Verstärkung gewählt. Von jedem aufgefundenen intratumorösen pulsierenden Farbpixel wurde eine Spektraldopplerkurve abgeleitet, soweit dieses möglich war. Dieses wurde nach Signalverstärkergabe im farbkodierten Dopplermodus sowie im Duplexmodus mit Ableitung von Spektraldopplerkurven aus denselben Gefäßen wiederholt und aus eventuell neu erkennbaren pulsierenden intratumorösen Farbpixeln zusätzlich vorgenommen. Die Pulsrepetitionsfrequenz und die Verstärkung der Farbdopplersonographie wurden wiederum auf den gerätetechnisch sensitivsten Level nachkorrigiert, soweit keine übermäßigen Farbartefakte auftraten. Die Unterscheidung zwischen Gefäßen entsprechenden, pulsierenden Farbpixeln und Farbartefakten erfolgte jeweils durch längere Beobachtung der Konstanz der Farbpulsation und durch Ableitung einer Spektraldopplerkurve, so daß gleichzeitig eine Unterscheidung zwischen arteriellen und venösen Gefäßen möglich war. Auch die peritumorösen arteriellen Gefäße wurden in gleicher Weise analysiert.

6.2.8 B-Modus-sonographische Analyse

Das native B-Modus-Ultraschallbild erlaubte aufgrund des klaren Echogenitätsunterschiedes zwischen dem Tumor und seiner Umgebung eine Messung des Abstandes der echoreichen epidermalen Tumoroberfläche zum in der Tiefe liegenden dorsalen Grenzecho zur Subkutis mittels Cursorpositionierung im Monitorbild. Der Cursorabstand in vertikaler und anschließend im 90°-Winkel dazu in transversaler Richtung wurde bei Zugrundelegung einer Schallausbreitungsgeschwindigkeit von 1540 cm/s automatisch errechnet. Desweiteren wurden die Tumorposition innerhalb der Hautschichtung, seine Form, die Binnen- und Grenzechomorphologie sowie die Beziehung zu Nachbarstrukturen begutachtet.

6.2.8.1 Sonographische Binnenstrukturanalyse

Die Binnenstruktur wurde zunächst im Hinblick auf das Vorliegen von nekrotischen Arealen, nicht

jedoch bezüglich deren Größe analysiert. Es kam die folgende Bewertungsskala mit den Graden 1 bis 3 zur Anwendung:

Grad 1 = homogene Binnenstruktur

Grad 2 = inhomogene Binnenstruktur ohne Nachweis von Nekrosen

Grad 3 = inhomogene Binnenstruktur mit Nachweis von Nekrosen

6.2.8.2 *Sonographische Binnenechogenitätsanalyse*

Für die Beurteilung der Binnenechogenität wurde folgende bereits von Mehraein (102) erstellte Bewertungsskala verwendet (s. a. Kapitel 7.4.3.3.):

Grad 0 = weitestgehend echofrei: Binnenechos kommen nicht zur Darstellung, so daß die Struktur der des bindegewebsfreien subkutanen Fettgewebes entspricht.

Grad 1 = echoarm: Vereinzelte diffuse oder lokalisierte, zahlenmäßig jedoch geringe Binnenechos lassen sich nachweisen, jedoch ist die Gesamtstruktur immer noch dem subkutanen Fettgewebe sehr ähnlich.

Grad 2 = mittelgradig echogen: Die Binnenstruktur entspricht dem Mittelwert zwischen den Echogenitätsgraden 0 und 4. Es finden sich zahlreichere Binnenechos als beim Grad 1.

Grad 3 = echoreich: Die Binnenechozahl ist jetzt sehr zahlreich, so daß das Erscheinungsbild fast dem der normalen Cutis entspricht.

Grad 4 = echodicht: Der Binnenechostruktur entspricht nunmehr der normalen Cutis.

6.2.8.3 *Grenzechoanalyse*

Die Beurteilung der Abgrenzbarkeit der Raumforderung zur Umgebung erfolgte nach folgendem Schema (s. a. Kapitel 7.4.3.4.):

Grad 0 = kein Grenzecho: Es läßt sich kein eindeutiges Grenzecho zwischen der Raumforderung und der Umgebung ausmachen. Es findet sich somit keine scharfe Grenzlinie, sondern eine unscharf berandete Grenzzone.

Grad 1 = partielles Grenzecho: Es besteht partiell eine scharfe Abgrenzbarkeit der Raumforderung zur Umgebung, jedoch ist diese nicht an allen Stellen des Läsionsrandes nachweisbar.

Grad 2 = komplettes Grenzecho: Die Raumforderung ist an jeder oder nahezu jeder Stelle ihres Randes scharf und eindeutig von ihrer Umgebung abgegrenzt.

6.2.9 Spektraldopplersonographische Analyse

Nach Ablesung der mittels der Gerätesoftware aus dem Dopplersignal der evaluierten Gefäße bestimmten Werte für die maximale systolische und die minimale diastolische Strömungsgeschwindigkeit vom Monitor des Sonographiegerätes wurden das Integral unter der Dopplerkurve entsprechend der mittleren Strömungsgeschwindigkeit sowie der Pulsatilitäts- und der Widerstandsindex (s. Kap. 3.3) berechnet. In jedem untersuchten Gefäß erfolgten diese Messungen jeweils dreimal zur Vermeidung zufälliger Schwankungen. Sämtliche Werte wurden, soweit möglich, sowohl vor als auch nach Levovistapplikation gewonnen.

Die jeweiligen Wertegruppen wurden nach der Lokalisation (intratumorös oder peritumorös) separiert und jeweils Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

6.2.10 Farbdopplersonographische Analyse

6.2.10.1 Intratumoröse Gefäßzahl

Subjektiv-optisch wurde im jeweiligen auf dem Monitor dargestellten farbkodierten duplexsonographischen Schnittbild die Anzahl der erkennbaren Tumorgefäße ausgezählt, wobei Kaliber und Längen der einzelnen Gefäße unberücksichtigt blieben (s. a.. Kap. 7.4.5). Die sonographisch erkennbare Tumorgefäßzahl wurde anhand folgender Bewertungsskala beurteilt:

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

6.2.10.2 Peritumoröse Gefäßzahl

Die Vaskularisation der Tumorumgebung wurde nach einem ähnlichen Bewertungsschema analysiert:

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein peritumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei peritumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = mehr als 2 Gefäße: Es sind mehr als zwei peritumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar oder die Hypervaskularisation ist derartig ausgeprägt, daß die Unterscheidung einzelner Gefäße voneinander nicht mehr gelingt.

6.2.10.3 Gefäßarchitektur

Die intratumoröse Gefäßdarstellung war sehr unterschiedlich mit teilweise baumartigen Verzweigungen, jedoch teilweise auch nur punktuellen oder singulär längerstreckigen Gefäßverläufen. Während einige Gefäße den Tumorrand penetrierten, waren andere ausschließlich zentral ohne erkennbare Verbindung zum Tumorrand oder zu einem anderen Gefäß erkennbar. Teilweise war die Vaskularisation jedoch auch so dicht, daß ein netzartiges Vaskularisationsmuster imponierte.

Zur Beurteilung der Gefäßarchitektur wurde daher folgende Bewertungsskala verwendet:

Grad 0 = Fehlende Gefäßarchitektur: Der Nachweis intratumoröser Gefäße mittels der Farbdopplersonographie gelingt nicht.

Grad 1 = Inkohärente Gefäßarchitektur: Der Nachweis zumindest eines intratumorösen Gefäßes (nicht artefizieller Farbpunkt) gelingt zwar, nicht jedoch die zusammenhängende Darstellung eines Gefäßverlaufs.

Grad 2 = Kohärente Gefäßarchitektur: Es gelingt der Nachweis zumindest eines intratumorösen Gefäßes und die zusammenhängende Darstellung seines Verlaufs (z. B. als nicht mehr punktförmiger, längerstreckiger Verlauf, als Verzweigung oder als Gefäßbaum).

Grad 3 = Konfluierende Gefäßarchitektur: Die dicht beieinanderliegenden, bezüglich ihres Kalibers und Flusses kräftigen netzartigen Gefäße sind wegen des zumindest partiellen Konfluierens der dicht beieinanderliegenden Farbdopplersignale nicht mehr singulär darstellbar.

6.2.10.4 Gefäßflächenanteil an der Tumorquerschnittsfläche

Um die Ausdehnung der in der Farbdoppleruntersuchung darstellbaren intratumorösen Gefäße vor und nach Signalverstärkerapplikation quantitativ unter Berücksichtigung der Tumorgroße, des Gefäßkalibers und der darstellbaren Länge der Gefäße erfassen zu können, wurde die Zahl der intratumorösen Farbpixel mittels des Aldus-Photo-Style®-Programmes (11), eines speziellen Graphiksoftwareprogrammes zur Bearbeitung von Graustufen- und Farbbildern, sowie eines Sono.Exe-Programmes von C. Hartmann für die Auszählung von Pixeln unterschiedlicher Graustufen ins Verhältnis zur Gesamtzahl der intratumorösen Pixel in einem zweidimensionalen Schnittbild gesetzt und der prozentuale Flächenanteil der Gefäße an der Gesamtumorquerschnittsfläche bestimmt. Dieses erfolgte jeweils nach sorgfältiger Auswahl von vier unmittelbar aufeinanderfolgenden Schnittbildern mit anschließender Wertemittelung sowohl in der frequenz- und amplitudenkodierten Farbduplexsonographie. Die gewählten Schnittebenen, die

optisch den größten Farbanteil von allen aufwiesen, wurden auch nach der Signalverstärkerapplikation beibehalten.

Zur Bestimmung des prozentualen Flächenanteils der Gefäße an der Gesamttumorquerschnittsfläche wurde das jeweilige Ultraschallbild mittels eines Flachbettscanners in einen Personalcomputer eingescannt. Anschließend wurde es mit Hilfe des EDV-Programmes "Aldus Photo Styler" in folgender Weise bearbeitet und analysiert:

1. Zunächst wurde der Tumor mittels eines Cursors umfahren und der tumorumgebende Hintergrund mit einer Farbe überblendet, die im Tumorbinnenraum in der Farbdopplersonographie bisher nicht existierte, im vorliegenden Fall "Saftgrün" (Abbildung 6-3).

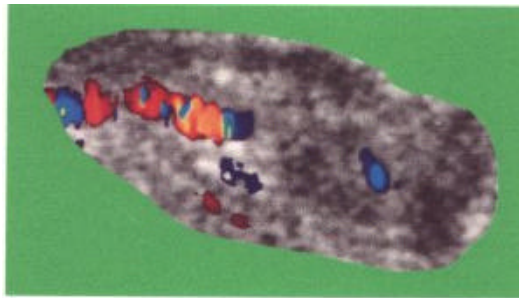


Abbildung 6-3

2. Mittels einer 16-Farben-Palette wurden die vorhandenen Bilder in 16-Farben-Bilder konvertiert, wobei die Tumorumgebung "saftgrün" und die nicht Gefäßen entsprechende Tumorbinnenstruktur in "weiß" umdefiniert wurden (Abbildung 6-4).



Abbildung 6-4

3. Anschließend erfolgte die Umwandlung in ein Dreifarbbild, wobei die Tumorumgebung in "saftgrün", die die Gefäße definierenden Farben in "schwarz" und die übrige Tumorbinnenstruktur in "weiß" umdefiniert wurden (Abbildung 6-5).



Abbildung 6-5

4. Hieraus ergab sich ein 8-Bit-Graustufenbild mit 3 Tönen (schwarz = farbdoppler-sonographisch erkennbare intratumoröse Gefäße, weiß = farbdopplersonographisch extravaskuläres intratumoröses Gewebe, grau = farbdopplersonographisch extratumoröses Gewebe) (Abbildung 6-6).

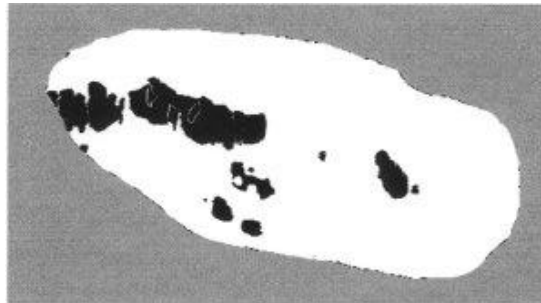


Abbildung 6-6

5. Die Anzahl der Pixel mit den Graustufen 0 (weiß), 153 (grau, ehemals saftgrün) und 255 (schwarz) wurde nun mit Hilfe eines zweiten Softwareprogrammes "Sono.exe" von C. Hartmann aus einer Grauskala von 255 Stufen ausgewählt und ausgezählt. Aufgrund der vorhergehenden graphischen Bearbeitung lagen die Grauwerte 1 bis 152 und 154 bis 254 in dieser Studie nicht vor.

6. Gemäß der mathematischen Formel

$$x [\%] = s * 100 / g.\text{pix}$$

(x = Anteil der Gefäßfläche an der Gesamttumorquerschnittsfläche = percentage vessel area, s = Anzahl der "schwarz" kodierten Pixel = Gefäßfläche, Summe der "weiß" und der "schwarz" kodierten Pixel = Gesamttumorquerschnittsfläche)

7. Durch diese Verhältnisberechnung der Gefäße repräsentierenden zu den nicht Gefäßen zuzuordnenden, jedoch innerhalb der Tumorumrandung gelegenen Pixel ergab sich der prozentuale Gefäßflächenanteil am Tumorquerschnitt (= percentage vessel area).

8. Zuletzt wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der betrachteten Parameter nach folgenden Gleichungen berechnet:

$\bar{x} = 1 / n * \sum_{i=1}^n x_i$ (\bar{x} = arithmetischer Mittelwert, $\sum_{i=1}^n$ = Summe aller Meßwerte x_1 bis x_n , n = Stichprobenumfang, x_i = jeweiliger Einzelmeßwert)

$s^2 = 1 / (n - 1) * \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$ (\bar{x} = arithmetischer Mittelwert, s = Standardabweichung, $\sum_{i=1}^n$ = Summe aller Quadrate der Differenzen $x_i - \bar{x}$ mit $i = 1$ bis $i = n$, n = Stichprobenumfang, x_i = jeweiliger Einzelmeßwert)

6.2.11 Histologische Analyse

Soweit der Tod des Versuchstieres nicht während der sonographischen Untersuchung eingetreten war, wurde die Tötung des Tiere durch Genickbruch zwischen dem ersten und zweiten Halswirbel durchgeführt. Anschließend wurden die Tumoren vorsichtig vom umgebenden Gewebe freipräpariert und in vierprozentigem Formalin bis zur histologischen Untersuchung aufbewahrt. Es wurden ausschließlich Tumoren der histologischen Untersuchung zugeführt, welche sonographisch abschließend evaluiert worden waren.

Für die Größenbestimmung wurde nach vorsichtigem Abtropfen der in Formalin aufbewahrten Tumoren mittels einer Schiebelehre der horizontale und vertikale Durchmesser festgestellt und protokolliert. Die Größenbestimmung erfolgte nach folgender Formel:

$V = W * l^2 / 2$ (V = Tumolvolumen, W = vertikaler Durchmesser, l = horizontaler Durchmesser)

Protokolliert wurden im Rahmen der histologischen Untersuchung die kutane oder subkutane Lokalisation der Tumoren, Ulzerationen, Muskelinfiltrationen, Zellvarianten wie beispielsweise melaninreiche Zellen oder Typenvarianten mit stärker mesenchymaler Prägung.

Die Vaskularisation wurde gemäß folgendem Schema analysiert:

Grad 0 = Niedriger Vaskularisationsgrad

Grad 1 = Mittlerer Vaskularisationsgrad

Grad 2 = Hoher Vaskularisationsgrad

Der Nekrotisierungsgrad wurde in fünf Stadien eingeteilt:

Grad 0 = Kein Nekrosenachweis

Grad 1 = Geringer Nekroseanteil (< 20 % des Tumolvolumens)

Grad 2 = Mittelgradiger Nekroseanteil (20 - 40 % des Tumolvolumens)

Grad 3 = Hoher Nekroseanteil (40 - 60 % des Tumolvolumens)

Grad 4 = Sehr hoher Nekroseanteil (> 60 % des Tumolvolumens)

Die histologische Analyse erfolgte durch einen erfahrenen, an den übrigen Untersuchungen in keiner Weise beteiligten und über die bisherigen Ergebnisse vollständig verblindeten Veterinärpathologen.

6.2.12 Statistische Analyse

Für die Berechnung der Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern und der Signifikanzniveaus wurde das Softwareprogramm SPSS für Windows 95 / NT Version 8.01 verwendet. Die Signifikanzniveaus der Korrelationen wurden nach Pearson bestimmt. Die paarigen Parameter (z. B. sowohl vor als auch nach Signalverstärkergergabe gemessenen Werte) wurden bezüglich der Signifikanz des Unterschiedes ihrer Verteilung bzw. Rangsummen mittels des Wilcoxontests beurteilt.

6.3 Ergebnisse

6.3.1 Anzahl der ausgewerteten Tumoren

Die 25 in die Versuchsreihe involvierten Mäuse im Alter zwischen 50 und 60 Tagen hatten ein Gewicht zwischen 20 und 25 g. Keines der Versuchstiere verstarb vor Beginn der Ultraschalluntersuchung. Während dieser Untersuchung verstarben neun Mäuse, wobei jedoch nur bei einer Maus keiner der implantierten Tumoren zuvor untersucht werden konnte. Die restlichen Mäuse wurden unmittelbar im Anschluß an die sonographische Untersuchung getötet. Von den implantierten 25 subkutanen und 64 intrakutanen Tumoren ($n = 89$ Tumoren) konnten in Abhängigkeit von der Vitalität und der Konzentration der Tumorzellen nach 11 bis 22 Tagen 15 subkutane und 39 intrakutane Tumoren ($n = 54$ Tumoren) sonographisch evaluiert werden.

6.3.2 Tumorgroße

Der Durchmesser der 33 auch mittels Schiebelehre evaluierten **intrakutanen Tumoren** betrug bei der sonographischen Vermessung vertikal $5,0 \pm 1,9$ mm und horizontal $8,4 \pm 3,3$ mm. Vier Tumoren (Nr. 21, 22, 37a, 37b) wurden nach der ersten sonographischen Untersuchung ein zweites Mal nach einigen weiteren Inkubationstagen untersucht und als Nr. 13, 14, 38 und 39 ein weiteres Mal ausgewertet. Die Tumoren Nr. 38 und 39 waren bei der ersten sonographischen Untersuchung wegen ihrer geringen Größe und Erhabenheit sowie ihres engen Kontaktes zueinander als ein einziger Tumor (Nr. 37) ausgewertet worden, da eine zuverlässige Trennung nicht möglich erschien. Diese Unterscheidung gelang jedoch nach weiterem Tumorwachstum einige Tage später.

Das Volumen von 33 der 39 intrakutanen Tumoren konnte zuverlässig verwertbar mittels der Schiebelehre bestimmt werden. Die Tumoren hatten meist eine ellipsoide Form. 29 von 33 Tumoren waren frei gegenüber dem subkutanen Fettgewebe verschieblich. Ein Tumor war mit der Faszia verwachsen. Ulzerierend präsentierten sich 3 Tumoren. Die meisten Tumoren wiesen eine glatte Oberfläche und eine weiche bis mittelharte Konsistenz auf. Letztere fand sich vornehmlich bei palpatorisch leicht buckliger Oberfläche. Der vertikale Durchmesser der Tumoren betrug $3,9 \pm 1,7$ mm, der horizontale $6,7 \pm 2,7$ mm.

Die 10 auch mittels Schiebelehre ausgewerteten **subkutanen Tumoren** hatten einen sonographisch bestimmten Durchmesser von $6,7 \pm 3,2$ mm vertikal und $11,3 \pm 4,6$ mm horizontal. Bei den subkutanen Tumoren wurde nur ein Tumor ein zweites Mal nach erneuter mehrtägiger

Wartezeit untersucht.

Bei 10 von 15 subkutanen Tumoren wurde mittels Schiebelehre das Volumen bestimmt. Wie bei den intrakutanen Tumoren war die Form der Tumoren meist ellipsoid. Frei verschieblich gegenüber Kutis und Fettgewebe waren sechs Tumoren. Drei wiesen Ulzerationen auf, einer war mit der Muskelfaszie verwachsen. Der vertikale Durchmesser der Tumoren betrug $5,7 \pm 2,9$ mm, der horizontale $9,0 \pm 3,8$ mm.

Vergleicht man die sonographisch ermittelten mit den mittels Schiebelehre gemessenen Durchmessern, so lagen sämtliche sonographischen Meßwerte höher. Eine mögliche Erklärung könnte in der sonographisch schwierigen Abgrenzung der Tumoren von der infiltrativ oder reaktiv-entzündlich involvierten unmittelbaren Tumorumgebung zu finden sein. Dieser Umgebungssaum stellt sich sonographisch nahezu isoechogen zur Tumorbinnenstruktur und hypoechogen zur sonstigen Tumorumgebung dar, wie auch bereits frühere Untersuchungen gezeigt haben (56). Die durchschnittlichen sonographisch ermittelten Werte überstiegen die mittels Schiebelehre gemessenen vertikal um 18 % und horizontal um 26 % bei den subkutanen und 28 % bzw. 25 % bei den intrakutanen Tumoren (Tabelle 6-2). In früheren Studien wurde eine Korrelation bis zu $r = 0,90$ zwischen histometrischer und sonographischer Tumorgrößenbestimmung festgestellt, wobei ebenfalls die sonographische Größenbestimmung eher zu höheren Durchmessern führte (11,12,69,76,102,139,141). Die Ergebnisse der jetzigen Untersuchung sind in Tabelle 6-2 wiedergegeben.

	Mittlerer vertikaler Durchmesser		Mittlerer horizontaler Durchmesser	
	Sonographische Messung	Messung mittels Schiebelehre	Sonographische Messung	Messung mittels Schiebelehre
Intrakutane Tumoren (n = 33)	$5,0 \pm 1,9$ mm	$3,9 \pm 1,7$ mm	$8,4 \pm 3,3$ mm	$6,7 \pm 2,7$ mm
Subkutane Tumoren (n = 10)	$6,7 \pm 3,2$ mm	$5,7 \pm 2,9$ mm	$11,3 \pm 4,6$ mm	$9,0 \pm 3,8$ mm
Sämtliche Tumoren (n = 43)	$5,4 \pm 2,2$ mm	$4,3 \pm 2,0$ mm	$9,1 \pm 3,6$ mm	$7,2 \pm 3,0$ mm

Tabelle 6-2: Tumorgroße

Die intrakutanen Tumoren waren somit trotz gleichlanger Inkubationszeiten im Mittel kleiner als die subkutanen Tumoren. Dieser Umstand dürfte vornehmlich auf das geringere Injektionsvolumen und die folglich geringere Zellmenge bei der Tumorimplantation und desweiteren auf die im Vergleich zur Kutis physiologisch deutlich bessere Vaskularisation der Subkutis, welche als Basis für Tumorneovaskularisation, Nutrition und Wachstum in der Kutis fehlt, zurückzuführen sein. Aufgrund der fehlenden Vaskularisation der Kutis ist bei intrakutanen Tumoren also zunächst nur eine Ernährung per diffusionem bis zum Durchbruch durch die Basalmembran und zum Anschluß an das Gefäßsystem möglich, während diese Phase bei subkutan implantierten Tumoren entfällt.

6.3.3 Tumorbinnenstruktur

Keiner der Tumoren wies wesentliche Binnenstrukturinhomogenitäten auf, soweit nicht gleichzeitig bereits sonographisch Nekrosen erkennbar waren. Mehr als drei Viertel der Tumoren erschienen bezüglich der Binnenstruktur sowohl bei intra- als auch bei subkutaner Lokalisation homogen. Die sonographisch erkennbaren Nekrosen waren nahezu stets zentral lokalisiert, wo sich auch farbdopplersonographisch eine reduzierte Vaskularisation beobachten ließ (s. Kap. 6.3.6). Die Tabelle 6-3 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der B-modus-sonographischen Binnenstrukturanalyse:

	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Intrakutane Tumoren (n = 39)	30 (76,9 %)	0 (0,0 %)	9 (23,1 %)
Subkutane Tumoren (n = 15)	12 (80,0 %)	0 (0,0 %)	3 (20,0 %)
Sämtliche Tumoren (n = 54)	42 (77,8 %)	0 (0,0 %)	12 (22,2 %)

Tabelle 6-3: Binnenstruktur der Tumoren in der B-Modus-Sonographie

Grad 1 = homogene Binnenstruktur.

Grad 2 = inhomogene Binnenstruktur ohne Nachweis von Nekrosen.

Grad 3 = inhomogene Binnenstruktur mit Nachweis von Nekrosen.

6.3.4 Tumorbinnenechogenität

Zwei Drittel aller intra- und mehr als vier Fünftel aller subkutanen Tumoren erschienen mittelgradig echogen (Grad 2), während die übrigen vornehmlich mit ihrer echoarmen Binnenstruktur (Grad 1) dem subkutanen Fettgewebe ähnelten. Weitgehende Echofreiheit oder Echodichte (Grade 0 bzw. 4) wurden nicht beobachtet. Eine Übersicht vermittelt Tabelle 6-4.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Intrakutane Tumoren (n = 39)	0 (0,0 %)	12 (30,8 %)	26 (66,7 %)	1 (2,6 %)	0 (0,0 %)
Subkutane Tumoren (n = 15)	0 (0,0 %)	2 (13,3 %)	13 (86,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Sämtliche Tumoren (n = 54)	0 (0,0 %)	14 (25,9 %)	39 (72,2 %)	1 (1,9 %)	0 (0,0 %)

Tabelle 6-4: Binnenechogenität der Tumoren in der B-Modus-Sonographie

Grad 0 = weitestgehend echofrei: Binnenechos kommen nicht zur Darstellung, so daß die Struktur der des bindegewebsfreien subkutanen Fettgewebes entspricht.

Grad 1 = echoarm: Vereinzelte diffuse oder lokalisierte, zahlenmäßig jedoch geringe Binnenechos lassen sich nachweisen, jedoch ist die Gesamtstruktur immer noch dem subkutanen Fettgewebe sehr ähnlich.

Grad 2 = mittelgradig echogen: Die Binnenstruktur entspricht dem Mittelwert zwischen den Echogenitätsgraden 0 und 4. Es finden sich zahlreichere Binnenechos als bei Grad 1.

Grad 3 = echoreich: Die Binnenechozahl ist jetzt sehr zahlreich, so daß das Erscheinungsbild fast dem der normalen Cutis entspricht.

Grad 4 = echodicht: Der Binnenechostruktur entspricht nunmehr der normalen Cutis.

6.3.5 Tumorabgrenzung

Die intrakutanen Tumoren wiesen mit 25,6 % der Fälle häufiger als die subkutanen Tumoren einen kompletten oder nahezu kompletten Grenzechoverlust auf. In beiden Gruppen war jedoch der Hauptteil der Tumoren dem Grad 1 mit einem partiellen Grenzecho zuzuordnen (intrakutan 48,7 %, subkutan 66,7 %). Ungefähr ein Viertel aller Tumoren wies in beiden Gruppen, also unabhängig von der Lokalisation, ein komplettes oder nahezu komplettes Grenzecho auf. Interessant ist, daß in nahezu allen Fällen des Grades 1 insbesondere an der inferioren Grenzfläche des Tumors eine Störung des Grenzechos zu beobachten, während die dem Schallkopf nähere Tumoroberfläche scharf begrenzt erschien. Bei zwei Tumoren mit oberflächlich unterbochenem Grenzecho lag eine Ulzeration vor. Die Tatsache, daß die inferiore Grenzfläche unscharf erschien, deutet möglicherweise u.a. auf streuungs- und absorptionsbedingte Schallphänomene hin, die auch bei Einsatz höherfrequenter und somit höher auflösender Schallsonden nicht ausgeglichen werden können, da diese Schallsonden von derartigen Phänomenen aufgrund ihrer geringeren Eindringtiefe noch stärker betroffen wären. Aufgrund der breiten Verteilung der vorliegenden Ergebnisse und der diesbezüglichen Angaben in der Literatur erscheint eine differentialdiagnostische Verwertung des Parameters "Tumorabgrenzbarkeit zur Umgebung" zumindest in der Sonographie nicht sinnvoll. In Tabelle 6-5 sind die Ergebnisse der Tumorgrenzechoanalyse übersichtlich aufgelistet.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2
Intrakutane Tumoren (n = 39)	10 (25,6 %)	19 (48,7 %)	10 (25,6 %)
Subkutane Tumoren (n = 15)	1 (6,7 %)	10 (66,7 %)	4 (26,7 %)
Sämtliche Tumoren (n = 54)	11 (20,4 %)	29 (53,7 %)	14 (25,9 %)

Tabelle 6-5: Abgrenzbarkeit der Tumoren vom umgebenden Gewebe in der B-Modus-Sonographie

Grad 0 = kein Grenzecho: Es läßt sich kein eindeutiges Grenzecho zwischen der Raumforderung und der Umgebung ausmachen. Es findet sich somit keine scharfe Grenzlinie, sondern eine unscharf berandete Grenzzone.

Grad 1 = partielles Grenzecho: Es besteht partiell eine scharfe Abgrenzbarkeit der Raumforderung zur Umgebung, jedoch ist diese nicht an allen Stellen des Läsionsrandes nachweisbar.

Grad 2 = komplettes Grenzecho: Die Raumforderung ist an jeder oder nahezu jeder Stelle ihres Randes scharf und eindeutig von ihrer Umgebung abgegrenzt.

6.3.6 Vaskularisationsanalyse

6.3.6.1 Intratumoröse Gefäßzahl

Bei keinem der Tumoren gelang farbdopplersonographisch vor Signalverstärkerapplikation die Darstellung von mehr als zwei intratumorösen Gefäßen. Trotz des durchschnittlich höheren Volumens der subkutanen Tumoren war der Anteil der Tumoren mit darstellbaren Tumorgefäßen vor Signalverstärkerapplikation nicht höher als bei den intrakutanen Tumoren. Nach Levovistapplikation gelang die Darstellung von mehr als zwei intratumorösen Gefäßen bei acht Tumoren, davon fünf intra- und drei subkutanen. Bei einem intrakutanen Tumor konnten sogar mehr als fünf intratumoröse Gefäße dargestellt werden. Auch nach Signalverstärkergabe war die Vaskularisation der subkutanen Tumoren nicht wesentlich höher als bei den intrakutanen Tumoren trotz ihrer Lokalisation in der gefäßreicheren Subkutis und ihres größeren durchschnittlichen Volumens. Die farbdopplersonographisch erkennbaren Gefäße waren fast nie im Tumorzentrum, sondern allenfalls parazentral zu beobachten. Diese Beobachtung korreliert gut mit der B-modus-sonographisch festgestellten zentralen Nekrotisierungstendenz der Tumoren (s. Kap. 6.3.3). Die Tabelle 6-6 zeigt die Tumorgefäßzahl vor und nach Signalverstärkergabe bei intra- und subkutanen Tumoren im einzelnen.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Intrakutane Tumoren vor Signalverstärker-gabe (n = 39)	29 (74,4 %)	10 (25,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Intrakutane Tumoren nach Signalverstärker-gabe (n = 39)	7 (17,9 %)	27 (69,1 %)	4 (10,3 %)	1 (2,6 %)
Subkutane Tumoren vor Signalverstärker-gabe (n = 15)	12 (80,0 %)	3 (20,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Subkutane Tumoren nach Signalverstärker-gabe (n = 15)	2 (13,3 %)	10 (66,7 %)	3 (20,0 %)	0 (0,0 %)
Sämtliche Tumoren vor Signalverstärker-gabe (n = 54)	41 (75,9 %)	13 (24,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Sämtliche Tumoren nach Signalverstärker-gabe (n = 54)	9 (16,7 %)	37 (68,5 %)	7 (13,0 %)	1 (1,9 %)

Tabelle 6-6: Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbare intratumoröse Gefäßzahl

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

6.3.6.2 Gefäßarchitektur

Die Gefäßarchitektur wurde vor Signalverstärkerapplikation hauptsächlich dem Grad 0 zugeordnet (75,9 %), wobei sich nur geringe Unterschiede zwischen intra- und subkutanen Tumoren fanden (74,4 % bzw. 80,0 %). Sämtliche verbliebenen Tumoren (24,1 %) wiesen nativ eine Gefäßarchitektur des Grades 1 auf. Erst nach Signalverstärkerapplikation konnte eine Architektur der Grade 2 (37,0 %) und 3 (16,7 %) festgestellt werden. Der Grad 0 wurde nur noch bei 16,7 % der Tumoren beobachtet, und zwar bei 17,9 % der intra- und 13,3 % der subkutanen Tumoren. Insgesamt war der Grad 3 ausschließlich bei intrakutanen (23,1 %), die Grade 2 und 3 zusammen häufiger bei intra- (56,4 %) als bei subkutanen Tumoren (46,7 %) anzutreffen. Es ist somit festzustellen, daß die intrakutanen Tumoren im Durchschnitt eine dichtere Gefäßarchitektur als die

subkutanen aufwiesen. Diese war jedoch in beiden Gruppen erst nach Levovistgabe und erst nach Abklingen des "Bloomings" suffizient beurteilbar. Die Tabelle 6-7 stellt die Ergebnisse im einzelnen gegenüber.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Intrakutane Tumoren vor Signalverstärkergabe (n = 39)	29 (74,4 %)	10 (25,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Intrakutane Tumoren nach Signalverstärkergabe (n = 39)	7 (17,9 %)	10 (25,6 %)	13 (33,3 %)	9 (23,1 %)
Subkutane Tumoren vor Signalverstärkergabe (n = 15)	12 (80,0 %)	3 (20,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Subkutane Tumoren nach Signalverstärkergabe (n = 15)	2 (13,3 %)	6 (40,0 %)	7 (46,7 %)	0 (0,0 %)
Sämtliche Tumoren vor Signalverstärkergabe (n = 54)	41 (75,9 %)	13 (24,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Sämtliche Tumoren nach Signalverstärkergabe (n = 54)	9 (16,7 %)	16 (29,6 %)	20 (37,0 %)	9 (16,7 %)

Tabelle 6-7: Farbdopplersonographische Beurteilung der Gefäßarchitektur

Grad 0 = Fehlende Gefäßarchitektur: Der Nachweis intratumoröser Gefäße mittels der Farbdopplersonographie gelingt nicht.

Grad 1 = Inkohärente Gefäßarchitektur: Der Nachweis zumindest eines intratumorösen Gefäßes (nicht artefizieller Farbpunkt) gelingt zwar, nicht jedoch die zusammenhängende Darstellung eines Gefäßverlaufs.

Grad 2 = Kohärente Gefäßarchitektur: Es gelingt der Nachweis zumindest eines intratumorösen Gefäßes und die zusammenhängende Darstellung seines Verlaufs (z. B. als nicht mehr punktförmiger längerstreckiger Verlauf, als Verzweigung oder als Gefäßbaum).

Grad 3 = Konfluierende Gefäßarchitektur: Die dicht beieinanderliegenden, bezüglich ihres Kalibers und Flusses kräftigen, netzartigen Gefäße sind wegen des zumindest partiellen Konfluierens der dicht beieinanderliegenden Farbdopplersignale nicht mehr singulär darstellbar.

6.3.6.3 Gefäßflächenanteil an der Tumorquerschnittsfläche

Der Gefäßflächenanteil an der Tumorquerschnittsfläche (= percentage vessel area) lag vor Signalverstärkergabe im Mittel unter 5,0 % sowohl bei den intra- als auch bei den subkutanen Tumoren. Während vor Signalverstärkergabe ein sub- und sieben intrakutane Tumoren eine percentage vessel area von 0,0 % erkennen ließen, war es nach Levovistapplikation nur noch jeweils ein Tumor. Farbartefakte, welche nicht vollständig bei den gewählten Farbdopplerparametern eliminiert werden konnten, führten nativ bei 11 sub- und 22 intrakutanen Tumoren und signalverstärkt bei einem sub- und sechs intrakutanen Tumoren zu einer artefiziellen Erhöhung der Percentage vessel area um maximal 0,5 %, wodurch sich die Differenz zwischen der höheren Anzahl der in den Kapiteln 6.3.6.1. und 6.3.6.2. farbdopplersonographisch avaskulär erscheinenden Tumoren und der geringeren Anzahl von Tumoren mit einer Percentage vessel area von 0,0 % erklärt. Diese Artefakte wurden bewußt nicht eliminiert, um ihre relative Bedeutungslosigkeit für die Vaskularisations- und somit Dignitätsbestimmung in der praktischen Anwendung aufzuzeigen. Die durchschnittliche Percentage vessel area aller Tumoren stieg um 462 % an nach Signalverstärkergabe, wobei bei den intrakutanen dieser Anstieg mit 483 % höher als bei den subkutanen mit 373 % ausfiel. Die maximale Steigerung der Percentage vessel area durch die Signalverstärkerapplikation betrug 54,8 % (4,5 % auf 59,3 %) bei den intra- und 28,0 % (5,1 % auf 33,1 %) bei den subkutanen Tumoren, die minimale jeweils 0,0 %. Eine Übersicht vermittelt Tabelle 6-8.

	MW + SA vor Signalver- stärkergabe	MW +SA nach Signalver- stärkergabe	Wertebereich vor Signal- verstärker- gabe	Wertebereich nach Signal- verstärker- gabe
Intrakutane Tumoren (n = 39)	3,6 ± 5,9 %	21,0 ± 15,5 %	0,0 - 19,5 %	0,0 - 59,3 %
Subkutane Tumoren (n = 15)	3,0 ± 5,9 %	14,2 ± 8,7 %	0,0 - 17,9 %	0,0 - 33,1 %
Sämtliche Tumoren (n = 54)	3,4 ± 5,9 %	19,1 ± 14,3 %	0,0 - 19,5 %	0,0 - 59,3 %

Tabelle 6-8: Farbdopplersonographisch in repräsentativen Schnitten erkennbarer Gefäßflächenanteil an der Tumorquerschnittsfläche (PVA = percentage vessel area, MW = Mittelwerte, SA = Standardabweichungen)

6.3.6.4 Peritumoröse Gefäßzahl

Wie bereits die intratumoröse Gefäßzahl stieg auch die farbdopplersonographisch erkennbare peritumoröse Gefäßzahl nach Signalverstärkerapplikation deutlich an. Während nativ nur bei sieben von 39 (17,9 %) intra- und bei keinem (0,0 %) von 15 subkutanen Tumoren die Darstellung von mehr als zwei peritumorösen Gefäßen gelang, war dieser Vaskularisationsgrad nach Levovistgabe bei 28 von 39 (71,8 %) intra- und bei sieben von 15 (46,7 %) subkutanen Tumoren feststellbar. Vor Levovistgabe erschien die Umgebung von sieben (17,9 %) intra- und vier (26,7 %) subkutanen Tumoren ohne erkennbares Gefäß. Nach Signalverstärkergabe war dieses nur noch bei drei (20,0 %) subkutanen, jedoch bei keinem (0,0 %) intrakutanen Tumor der Fall. Noch deutlicher als bei der intratumorösen Vaskularisation war also trotz ihres durchschnittlich höheren

Volumens der Anteil der subkutanen Tumoren mit darstellbaren peritumorösen Gefäßen sowohl vor als auch nach Signalverstärkerapplikation geringer als bei den intrakutanen Tumoren. Auch war vor und nach Signalverstärkergabe die peritumoröse Vaskularisation der subkutanen Tumoren im Durchschnitt niedriger als die der intrakutanen Tumoren trotz ihrer Lokalisation in der gefäßreicheren Subkutis und ihres größeren durchschnittlichen Volumens. Eine Gegenüberstellung der Werte erfolgt in der Tabelle 6-9.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2
Intrakutane Tumoren vor Signalverstärkergabe (n = 39)	7 (17,9 %)	25 (64,1 %)	7 (17,9 %)
Intrakutane Tumoren nach Signalverstärkergabe (n = 39)	0 (0,0 %)	11 (28,2 %)	28 (71,8 %)
Subkutane Tumoren vor Signalverstärkergabe (n = 15)	4 (26,7 %)	11 (73,3 %)	0 (0,0 %)
Subkutane Tumoren nach Signalverstärkergabe (n = 15)	3 (20,0 %)	5 (33,3 %)	7 (46,7 %)
Sämtliche Tumoren vor Signalverstärkergabe (n = 54)	11 (20,4 %)	36 (66,7 %)	7 (13,0 %)
Sämtliche Tumoren nach Signalverstärkergabe (n = 54)	3 (5,6 %)	16 (29,6 %)	35 (64,8 %)

Tabelle 6-9: Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbare peritumoröse Gefäßzahl

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein peritumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei peritumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = mehr als 2 Gefäße: Es sind mehr als zwei peritumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar oder die Hypervaskularisation ist derartig ausgeprägt, daß die Unterscheidung einzelner Gefäße voneinander nicht mehr gelingt.

6.3.6.5 Spektraldopplersonographische Analyse

Analysiert wurden insgesamt 57 intra- und 236 peritumoröse Gefäße vor und 195 bzw. 334 nach Levovistgabe. Wie die Tabelle 6-10 zeigt, bewirkte die Levovistapplikation nur geringgradige

Änderungen der mittleren Strömungsgeschwindigkeiten sowie der Pulsatilitäts- und Widerstandsindizes. Eine einheitliche Tendenz ergab sich nicht. Während die Durchschnittswerte der mittleren Strömungsgeschwindigkeit bei intratumorösen Gefäßen intrakutaner Tumoren sowie bei peritumorösen Gefäßen subkutaner Tumoren zwischen 2,9 % und 14,3 % abnahmen, stiegen alle übrigen Parameter zwischen 0,4 % und 19,7 % an.

	MW + SA vor Signalver- stärker- gabe	MW +SA nach Signalver- stärker- gabe	Wertebereich vor Signal- verstärker- gabe	Wertebereich nach Signal- verstärker- gabe
v_{mean} der intratumorösen Gefäße bei intrakutanen Tumoren	$4,47 \pm 1,51$ cm/s	$3,83 \pm 2,03$ cm/s	1,50 - 8,70 cm/s	0,33 - 8,95 % cm/s
v_{mean} der peritumorösen Gefäße bei intrakutanen Tumoren	$4,95 \pm 1,75$ cm/s	$4,97 \pm 1,90$ cm/s	0,70 - 9,50 % cm/s	0,75 - 9,50 % cm/s
v_{mean} der intratumorösen Gefäße bei subkutanen Tumoren	$3,83 \pm 1,12$ cm/s	$4,30 \pm 1,88$ cm/s	2,60 - 5,38 cm/s	1,60 - 10,60 cm/s
v_{mean} der peritumorösen Gefäße bei subkutanen Tumoren	$4,11 \pm 1,75$ cm/s	$3,99 \pm 1,70$ cm/s	0,80 - 7,65 cm/s	0,80 - 7,50 cm/s
RI der intratumorösen Gefäße bei intrakutanen Tumoren	$0,47 \pm 0,08$	$0,53 \pm 0,12$	0,37 - 0,60	0,38 - 0,78
RI der peritumorösen Gefäße bei intrakutanen Tumoren	$0,57 \pm 0,19$	$0,62 \pm 0,17$	0,22 - 0,96	0,39 - 0,93
RI der intratumorösen Gefäße bei subkutanen Tumoren	$0,48 \pm 0,08$	$0,56 \pm 0,17$	0,31 - 0,65	0,36 - 0,79
RI der peritumorösen Gefäße bei subkutanen Tumoren	$0,62 \pm 0,17$	$0,68 \pm 0,12$	0,29 - 0,90	0,53 - 0,94
PI der intratumorösen Gefäße bei intrakutanen Tumoren	$0,61 \pm 0,13$	$0,73 \pm 0,39$	0,45 - 0,86	0,47 - 1,06
PI der peritumorösen Gefäße bei intrakutanen Tumoren	$0,82 \pm 0,38$	$0,94 \pm 0,38$	0,40 - 1,37	0,42 - 1,74
PI der intratumorösen Gefäße bei subkutanen Tumoren	$0,64 \pm 0,16$	$0,73 \pm 0,22$	0,37 - 0,86	0,44 - 1,11
PI der peritumorösen Gefäße bei subkutanen Tumoren	$0,95 \pm 0,38$	$1,04 \pm 0,30$	0,34 - 1,72	0,62 - 1,58

Tabelle 6-10: Spektraldopplersonographische Perfusionsindizes (v_{mean} = mittlere Flußgeschwindigkeit in cm/sec, RI = Widerstandsindizes, PI = Pulsatilitätsindizes, MW = Mittelwerte, SA = Standardabweichungen)

6.3.7 Histologische Ergebnisse

Von den 54 sonographisch untersuchten Tumoren wurden randomisiert 43 (33 intra-, 10 subkutan lokalisiert) histologisch hinsichtlich ihres Nekrosegrades und 37 (27 intra-, 10 subkutan lokalisiert) hinsichtlich ihrer Vaskularisation aufgearbeitet. Zwei weitere histologisch analysierte Tumoren mußten wegen inzwischen eingetretener Autolyse bzw. nicht eindeutig zuzuordnender Lokalisation aus der Gesamtstatistik ausgeschlossen werden.

6.3.7.1 Ergebnisse der histologischen Vaskularisations- und Nekrotisierungsanalyse

Die histologische Vaskularisationsanalyse erbrachte die in Tabelle 6-11 aufgelisteten Ergebnisse:

Vaskularisationsgrad	Intrakutane Tumoren (n = 27)	Subkutane Tumoren (n = 10)
Grad 0	4 (14,8 %)	2 (20,0 %)
Grad 1	10 (37,0 %)	3 (30,0 %)
Grad 2	13 (48,1 %)	5 (50,0 %)

Tabelle 6-11: Histologisch bestimmter Vaskularisationsgrad

Grad 0 = Niedriger Vaskularisationsgrad

Grad 1 = Mittlerer Vaskularisationsgrad

Grad 2 = Hoher Vaskularisationsgrad

Die histologische semiquantitative Nekrotisierungsbeurteilung erbrachte die in Tabelle 6-12 aufgeführten Resultate.

Nekrotisierungsgrad	Intrakutane Tumoren (n = 33)	Subkutane Tumoren (n = 10)
Grad 0	0 (0,0 %)	1 (10,0 %)
Grad 1	6 (18,2 %)	2 (20,0 %)
Grad 2	8 (24,2 %)	1 (10,0 %)
Grad 3	14 (42,4 %)	4 (40,0 %)
Grad 4	5 (15,2 %)	2 (20,0 %)

Tabelle 6-12: Histologisch bestimmter Nekrotisierungsgrad

Grad 0 = Kein Nekrosenachweis

Grad 1 = Geringer Nekroseanteil (< 20 % des Tumorumfanges)

Grad 2 = Mittelgradiger Nekroseanteil (20 - 40 % des Tumorumfanges)

Grad 3 = Hoher Nekroseanteil (40 - 60 % des Tumorumfanges)

Grad 4 = Sehr hoher Nekroseanteil (> 60 % des Tumorumfanges)

6.3.7.2 Qualitative morphologische Auswertung

Zytologisch erschien die Struktur der Tumoren insgesamt weitgehend monomorph. Nur in einem Fall lag ein epitheloider Zelltyp vor. Das Zytoplasma war häufig vakuolisiert sowie deutlich basophil. Höhere Nekrosenanteile waren bei Tumoren mit stärker vakuolisiertem Zytoplasma zu beobachten. Die Zellkerne stellten sich große, polymorph, rundlich bis oval und chromatinreich mit prominenten Nukleolen dar. Die Mitoserate der Zellen war erhöht.

Histologisch stellten sich die Zellen weniger als adenoide, sondern eher als solide Strukturen dar. Es zeigte sich ein hoher Gefäß- bei insgesamt geringem Stromaanteil. Der Melaningehalt der einzelnen Zellen war relativ gering. Es zeigten sich vereinzelte pigmenthaltige Zellen. Die meisten melaninhaltigen Zellen befanden sich in unmittelbarer Gefäßnähe. Auch innerhalb der zahlreichen Nekroseareale war der relative Melaningehalt erhöht. Die oft kavernenartig erweiterten Gefäße waren von konzentrisch gruppierten Zellen umgeben, wobei die Nekrosen bevorzugt perivaskulär anzutreffen waren. Eine zytologische Zuordnung zum epitheloiden Melanom war möglich, jedoch keine Einordnung gemäß der humanmedizinischen Klassifikation.

6.3.7.3 Vergleichende histologische Betrachtung der intra- und subkutanen Tumoren

Histologisch erscheint die Vaskularisation der intrakutanen Tumoren diskret ausgeprägter als die der subkutanen Raumforderungen (Tabelle 6-11). Andererseits ist der Nekrotisierungsgrad der intrakutanen Tumoren leicht höher (Tabelle 6-12). Histologisch scheinen die Nekrosezonen mit den Gefäßen assoziiert zu sein und von diesen auszugehen. Dieses Faktum würde die höhere Nekroserate der stärker vaskularisierten intrakutanen Tumoren erklären. Als mögliche Ursache kommen einerseits die vermehrte Zirkulation von TNF und Interferon, welche die Integrität von Endothelzellen alterieren und konsekutiv zu Nekrosen führen, in hypervaskularisierten Arealen, andererseits die Fragilität der intratumorösen, im Rahmen der Angiogenese ausgebildeten Gefäße, welche wesentlich dünnere Gefäßwände als physiologisch entstandene Gefäße ausbilden, in Betracht. Der relativ hohe Melaningehalt unmittelbar perivaskulärer Tumorzellen könnte auf eine bessere Ausdifferenzierung aufgrund einer besseren nutritiven Situation im Vergleich zu den gefäßferneren Zellen zurückzuführen sein.

6.3.7.4 Vergleichende Betrachtung der sonographischen intratumorösen Gefäßzahl und der histologischen Vaskularisation

Wie Tabelle 6-13 zeigt, entsprach dem histologischen Tumolvaskularisationsgrad 0 (= wenige intratumoröse Gefäße) zwar vor Levovistgabe meistens (83,3 %) der sonographische Vaskularisationsgrad 0 (= keine intratumoröse Gefäße in der gewählten sonographischen Schnittebene erkennbar), nach Levovistapplikation hingegen nur noch in zwei von sechs Fällen (33,3 %), während vier Tumoren (66,7 %) nunmehr dem Grad 1 (= zumindest ein, höchstens jedoch zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten sonographischen Schnittebene erkennbar) zuzurechnen waren. Der histologische Grad 1 entsprach vor Levovistgabe in mehr als neun Zehnteln der Fälle (92,3 %) dem sonographischen Grad 0 und in 7,7 % dem Grad 1, nach Signalverstärkergabe hingegen in elf von dreizehn Fällen (84,6 %) dem Grad 1 und nur in je einem Fall (7,7 %) den Graden 0 bzw. 2. Der histologische Vaskularisationsgrad 2 entsprach nativ zu 50,0 % immer noch dem sonographischen Grad 0 und überschritt nie Grad 1, während nach Levovistgabe 15 von 18 Fällen (83,3 %) dem sonographischen Grad 1, drei von 18 (16,7 %) dem Grad 2 und kein Fall mehr dem Grad 0 zuzuordnen waren.

Es ist also festzustellen, daß vor Levovistgabe Tumoren aller histologischer Vaskularisationsgrade mehrheitlich dem sonographischen Vaskularisationsgrad 0 entsprechen und somit eine suffiziente farbdopplersonographische Vaskularisationsgraddifferenzierung nicht möglich ist, wenn als Kriterium die intratumoröse Gefäßzahl verwendet wird. Bei Verwendung dieses Kriteriums für die Dignitätsbestimmung käme es sogar zu mehrheitlich falsch negativen, also falsch benignen Einschätzungen der Dignität. Nach Signalverstärkerapplikation gelingt farbdopplersonographisch wesentlich häufiger ein intratumoröser Vaskularisationsnachweis (meist Grad 1) und die sonographische Vaskularisationsanalyse zeigt einen geringgradig besseren Zusammenhang mit den histologischen Graden. Eine korrektere Dignitätseinschätzung wäre signalverstärkt also möglich. Allerdings läßt der immer noch sehr große Überlappungsbereich der sonographischen Ergebnisse einen zuverlässigen Rückschluß auf den histologischen Vaskularisationsgrad auch signalverstärkt nicht zu, was für die farbdopplersonographische Dignitätseinschätzung jedoch nur von untergeordneter Bedeutung ist.

Histologischer	Sonographischer Vaskularisationsgrad							
Vaskularisations-	Vor Signalverstärkergerabe				Nach Signalverstärkergerabe			
grad	Grad 0 (n = 26)	Grad 1 (n = 11)	Grad 2 (n = 0)	Grad 3 (n = 0)	Grad 0 (n = 3)	Grad 1 (n = 30)	Grad 2 (n = 4)	Grad 3 (n = 0)
Grad 0 (n = 6)	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Grad 1 (n = 13)	12 (92,3 %)	1 (7,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (7,7 %)	11 (84,6 %)	1 (7,7 %)	0 (0,0 %)
Grad 2 (n = 18)	9 (50,0 %)	9 (50,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	15 (83,3 %)	3 (16,7 %)	0 (0,0 %)

Tabelle 6-13: Vergleich von histologischem und sonographischem Tumolvaskularisationsgrad (intratumoröse Gefäßzahl)

Histologie:

Grad 0 = Niedriger Vaskularisationsgrad

Grad 1 = Mittlerer Vaskularisationsgrad

Grad 2 = Hoher Vaskularisationsgrad

Sonographie:

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar

6.3.7.5 Vergleichende Betrachtung des sonographischen Gefäßflächenanteils an der Tumorquerschnittsfläche und der histologischen Vaskularisation

Die Tabelle 6-14 gibt eine Übersicht über den farbdopplersonographisch ermittelten Gefäßflächenanteil an der Tumorquerschnittsfläche (percentage vessel area) im Verhältnis zur histologisch ermittelten Vaskularisation. Während vor Levovistapplikation keine direkte Korrelation zwischen der farbdopplersonographisch ermittelten Percentage vessel area und dem histologischen Vaskularisationsgrad festzustellen ist, zeigt sich nach Signalverstärkergerabe mit zunehmender histologisch feststellbarer Vaskularisation auch ein höherer Gefäßflächenanteil an der

Tumorquerschnittsfläche in der Farbdopplersonographie. Bezüglich der Dignitätseinschätzung gilt auch hier die bereits im Kapitel 6.3.7.4 beschriebene Überlegenheit der Farbdopplersonographie nach Signalverstärkerapplikation im Vergleich zur nativen Untersuchung.

	Sonographischer Vaskularisationsgrad	
Histologischer Vaskularisationsgrad	Percentage vessel area (= PVA) vor Signalverstärkergabe (Mittelwerte = mean)	Percentage vessel area (= PVA) nach Signalverstärkergabe (Mittelwerte = mean)
Grad 0 (n = 6)	$PVA_{\text{mean}} = 2,2 \pm 4,1 \%$	$PVA_{\text{mean}} = 7,3 \pm 5,9 \%$
Grad 1 (n = 13)	$PVA_{\text{mean}} = 1,3 \pm 3,2 \%$	$PVA_{\text{mean}} = 13,9 \pm 5,9 \%$
Grad 2 (n = 18)	$PVA_{\text{mean}} = 6,9 \pm 7,6 \%$	$PVA_{\text{mean}} = 30,4 \pm 12,3 \%$

Tabelle 6-14: Vergleich von histologischem und sonographischem Tumolvaskularisationsgrad (percentage vessel area)

6.3.8 Ergebnisse der Korrelations- und Signifikanzberechnungen

Es fand sich eine signifikante Korrelation ($p < 0,01$) zwischen den makroskopisch und den sonographisch ermittelten Tumordurchmessern (horizontal: $r = 0,918$, vertikal: $r = 0,964$), wobei letztere signifikant höher als erstere waren ($p < 0,01$). Wurden nur sonographisch nicht erkannte Nekrosen, die histologisch mehr als 40 % des Tumors erfaßten, als falsch negativ gewertet, bestand eine Korrelation zwischen sonographisch erkannter und histologisch verifizierter Nekrotisierung von 0,528 ($p < 0,01$), während bereits bei einer Grenze für falsch negative Befunde von histologisch 20 % Tumornekroseanteil die Korrelation auf 0,320 ($p < 0,05$) sank. Die Streudiagrammanalyse der Korrelation zwischen Tumordurchmesser und Percentage vessel area zeigte klar den fehlenden linearen Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern auf ($p > 0,05$). Der Wilcoxontest für paarige Stichproben ergab einen signifikanten Anstieg ($p < 0,01$) der sonographisch erkennbaren intratumorösen Gefäßzahl, des Gefäßarchitekturgrades und der Percentage vessel area nach Gabe des Signalverstärkers Levovist®. Eine signifikante Korrelation ($p < 0,01$) ergab sich zwischen der nach Levovistgabe gemessenen Percentage vessel area und dem histologisch bestimmten Nekrosegrad, während die native Percentage vessel area keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$) mit dem histologischen Nekrotisierungsgrad erkennen ließ. Der histologische Vaskularisationsgrad korrelierte signifikant mit der nativen ($p < 0,05$) und signalverstärkten ($p < 0,01$) Percentage vessel area, der intratumorös sonographisch erkennbaren Gefäßzahl sowohl vor ($p < 0,05$) als auch nach ($p < 0,05$) Levovistapplikation und mit der nativ ($p < 0,05$) und signalverstärkt ($p < 0,01$) sichtbaren intratumorösen Gefäßarchitektur. Die exakten Korrelationen und Signifikanzniveaus sind Tabelle 6-15 bis Tabelle 6-17. zu entnehmen.

Variablen	Korrelation nach Pearson	Signifikanz der Korrelation nach Pearson	Signifikanz des Wilcoxon tests
Vertik. Durchmesser sonographisch / makroskopisch	0,964	0,000	0,000
Horiz. Durchmesser sonographisch / makroskopisch	0,918	0,000	0,000
Vertik. Durchmesser sonographisch / percentage vessel area nativ	0,074	0,637	-
Horiz. Durchmesser sonographisch / percentage vessel area nativ	0,138	0,377	-
Vertik. Durchmesser makroskopisch / percentage vessel area nativ	0,074	0,636	-
Horiz. Durchmesser makroskopisch percentage vessel area nativ	0,212	0,173	-
Vertik. Durchmesser sonographisch / percentage vessel area signalverstärkt	0,127	0,417	-
Horiz. Durchmesser sonographisch / percentage vessel area signalverstärkt	0,151	0,333	-
Vertik. Durchmesser makroskopisch / percentage vessel area signalverstärkt	0,123	0,433	-
Horiz. Durchmesser makroskopisch percentage vessel area signalverstärkt	0,072	0,646	-

Tabelle 6-15: Korrelationen und Signifikanzen (Teil 1)

Variablen	Korrelation nach Pearson	Signifikanz der Korrelation nach Pearson	Signifikanz Wilcoxontest
Intratum. Gefäßzahl sonograph. nativ / histol. Vaskularisat.	0,356	0,031	-
Intratum. Gefäßzahl sonogr. signalverst. / histol. Vaskularisat.	0,395	0,016	-
Intratum. Gefäßarchi- tektur sonogr. nativ / histol. Vaskularisat.	0,356	0,031	-
Intratum. Gefäßarchit. sonogr. signalverst. / histol. Vaskularisat.	0,509	0,001	-
Percentage vessel area nativ / histol. Vaskularisat.	0,347	0,035	-
Percentage vessel area signalverstärkt. / histol. Vaskularisat.	0,686	0,000	-
Intratum. Gefäßzahl sonogr. nativ / percentage vessel area nativ	0,927	0,000	-
Intratum. Gefäßzahl sonogr. signalverst. / percentage vessel area signalverstärkt	0,496	0,000	-
Intratum. Gefäßarchi- tektur sonogr. nativ / percentage vessel area nativ	0,927	0,000	-
Intratum. Gefäßarchit. sonogr. signalverst. / percentage vessel area signalverstärkt	0,735	0,000	-
percentage vessel area nativ / Nekrosegrad histol.	0,029	0,852	-
percentage vessel area signalverstärkt / Nekrosegrad histol.	0,390	0,010	-

Tabelle 6-16: Korrelationen und Signifikanzen (Teil 2)

Variablen	Signifikanz Wilcoxontest
Intratumoröse Gefäßzahl sonographisch. nativ / signalverstärkt	0,000
Intratumoröse Gefäßarchitektur sonograph. nativ / signalverstärkt	0,000
Percentage vessel area nativ / signalverstärkt	0,000

Tabelle 6-17: Korrelationen und Signifikanzen (Teil 3)

6.3.9 Meßwerte

Tumor Nr.	Sonographisch bestimmter vertikaler Durchmesser	Makroskopisch bestimmter vertikaler Durchmesser	Sonographisch bestimmter horizontaler Durchmesser	Makroskopisch bestimmter horizontaler Durchmesser
IC 1	5,3	4,5	11,6	6,9
IC 2	9,1	6,5	14,1	7,6
IC 3	2,6	1,5	8,4	5,3
IC 4	3,2	2,1	5,1	2,8
IC 5	5,4	3,0	7,6	4,4
IC 6	2,8	1,8	6,2	5,0
IC 7	5,2	4,6	6,3	5,0
IC 8	5,7	4,7	8,4	6,5
IC 9	9,3	7,4	14,8	9,0
IC 10	6,3	6,0	9,4	8,0
IC 11	7,0	5,3	15,5	11,0
IC 12	5,2	4,5	6,1	5,6
IC 13	3,7	2,8	6,7	6,0
IC 14	3,1	1,7	5,2	4,5
IC 15	8,3	6,2	7,6	7,0
IC 16	4,5	2,7	7,1	7,0
IC 17	3,5	2,7	6,6	3,9
IC 18	6,1	5,5	8,9	7,5
IC 19	4,0	3,4	7,6	7,6
IC 20	7,0	4,5	8,8	8,0
IC 21	2,8	2,2	6,8	5,0
IC 22	6,0	5,3	10,7	10,5
IC 23	4,8	4,5	7,8	7,5
IC 24	3,7	3,0	6,4	4,5
IC 25	5,7	4,6	11,6	10,5
IC 26	4,3	4,2	7,5	7,3
IC 27	2,8	1,2	6,9	5,1
IC 28	2,5	-	4,3	-
IC 29	1,8	-	3,6	-
IC 30	1,3	-	3,4	-
IC 31	3,3	-	5,1	-

IC 32	10,2	-	15,3	-
IC 33	2,8	-	5,6	-
IC 34	7,9	6,8	18,6	16,5
IC 35	4,1	3,1	3,5	3,0
IC 36	2,1	1,7	5,0	4,1
IC 37	2,6	2,0	5,0	4,2
IC 38	7,5	6,1	9,0	7,9
IC 39	3,8	2,7	5,7	5,2

Tabelle 6-18: Größenbestimmung (intrakutane Tumoren)

Tumor Nr.	Sonographisch bestimmter vertikaler Durchmesser	Makroskopisch bestimmter vertikaler Durchmesser	Sonographisch bestimmter horizontaler Durchmesser	Makroskopisch bestimmter horizontaler Durchmesser
SC 1	6,6	6,0	9,7	5,0
SC 2	6,6	6,0	13,1	11,1
SC 3	3,2	2,1	6,5	5,8
SC 4	9,8	9,4	16,6	13,0
SC 5	6,4	6,0	10,1	8,8
SC 6	9,2	8,3	14,8	13,0
SC 7	13,8	10,8	20,7	16,1
SC 8	3,5	2,3	6,9	5,0
SC 9	5,2	4,1	7,9	6,7
SC 10	3,1	2,3	6,7	5,7
SC 11	6,4	-	12,3	-
SC 12	4,4	-	9,2	-
SC 13	5,5	-	4,3	-
SC 14	11,2	-	21,3	-
SC 15	2,6	-	4,3	-

Tabelle 6-19: Größenbestimmung (subkutane Tumoren)

Tumor Nr.	Binnenstruktur sonographisch	Binnenechogen. sonographisch	Grenzecho sonographisch	Nekrosegrad histologisch
IC 1	3	2	1	3
IC 2	3	1	0	4
IC 3	1	2	1	2
IC 4	1	2	1	3
IC 5	1	2	1	2
IC 6	1	1	1	1
IC 7	1	2	0	2
IC 8	1	2	2	1
IC 9	1	2	1	2
IC 10	1	2	1	2
IC 11	3	1	2	4
IC 12	1	1	1	1
IC 13	1	1	2	3
IC 14	1	2	0	1
IC 15	1	2	1	3
IC 16	1	2	2	2
IC 17	3	1	2	4
IC 18	3	1	1	3
IC 19	3	1	2	3
IC 20	1	2	1	3
IC 21	1	1	2	2
IC 22	1	2	1	3
IC 23	3	3	1	4
IC 24	1	2	0	1
IC 25	3	1	1	3
IC 26	1	2	1	2
IC 27	1	1	2	1
IC 28	1	2	0	-
IC 29	1	2	0	-
IC 30	1	2	0	-
IC 31	1	2	1	-
IC 32	1	2	2	-
IC 33	1	2	2	-
IC 34	1	2	1	3

IC 35	1	2	1	3
IC 36	1	2	0	3
IC 37	3	1	0	4
IC 38	1	2	1	3
IC 39	1	2	0	3

Tabelle 6-20: Morphologische Analyse (intrakutane Tumoren)

Tumor Nr.	Binnenstruktur sonographisch	Binnenechogen. sonographisch	Grenzecho sonographisch	Nekroseggrad histologisch
SC 1	1	2	0	3
SC 2	1	2	1	0
SC 3	1	2	2	3
SC 4	3	1	2	4
SC 5	1	2	1	3
SC 6	3	2	1	3
SC 7	3	1	1	4
SC 8	1	2	2	1
SC 9	1	2	1	1
SC 10	1	2	1	2
SC 11	1	2	1	-
SC 12	1	2	1	-
SC 13	1	2	2	-
SC 14	1	2	1	-
SC 15	1	2	1	-

Tabelle 6-21: Morphologische Analyse (subkutane Tumoren)

Tumor Nr.	Gefäß-zahl intra-tumor. (nativ)	Gefäß-zahl intra-tumor. (LV)	Gefäß-architektur (nativ)	Gefäß-architektur (LV)	Per-centage vessel area (nativ)	Per-centage vessel area (LV)	Gefäß-zahl peri-tumor. (nativ)	Gefäß-zahl peri-tumor. (LV)	Vasku-lar. in-tratum. (histo-log.)
IC 1	1	1	1	3	10,2	20,3	0	1	2
IC 2	0	1	0	1	0,5	7,6	0	1	1
IC 3	0	0	0	0	0,4	0,5	1	2	0
IC 4	0	0	0	0	0,5	0,5	0	1	1
IC 5	0	1	0	1	0,0	17,3	0	1	1
IC 6	0	0	0	0	0,4	0,5	1	1	0
IC 7	0	1	0	2	0,5	15,3	0	1	1
IC 8	0	1	0	1	0,4	16,4	2	2	1
IC 9	1	1	1	2	11,3	17,0	1	2	0
IC 10	1	1	1	2	14,9	46,0	1	2	2
IC 11	0	1	0	1	0,4	10,0	1	1	0
IC 12	0	2	0	3	0,0	43,1	2	2	2
IC 13	0	1	0	2	0,5	14,0	1	2	1
IC 14	0	1	0	2	0,5	31,5	2	2	2
IC 15	0	1	0	1	0,4	19,2	1	2	2
IC 16	1	1	1	3	17,7	39,0	1	2	2
IC 17	0	1	0	1	0,4	16,6	1	1	1
IC 18	0	2	0	2	0,4	26,8	0	2	2
IC 19	0	1	0	3	0,5	25,1	1	2	2
IC 20	1	1	1	2	19,5	29,6	1	2	2
IC 21	1	1	1	3	4,5	59,3	2	2	2
IC 22	0	1	0	2	0,0	21,0	1	2	1
IC 23	0	1	0	2	0,4	11,5	1	2	1
IC 24	0	1	0	2	0,0	36,2	1	1	2
IC 25	1	1	1	2	14,7	18,9	1	2	2
IC 26	1	1	1	2	12,2	25,2	1	2	1
IC 27	0	1	0	3	0,0	47,7	1	2	2
IC 28	0	1	0	1	0,0	13,1	1	2	-
IC 29	0	0	0	0	0,0	0,0	0	1	-
IC 30	0	1	0	2	0,5	50,6	1	2	-
IC 31	1	1	1	3	13,9	22,1	1	2	-
IC 32	0	0	0	0	0,4	0,3	1	2	-

IC 33	0	2	0	3	0,4	47,1	2	2	-
IC 34	1	2	1	1	11,9	12,9	2	2	-
IC 35	0	0	0	0	0,4	0,3	1	2	-
IC 36	0	1	0	1	0,5	22,7	2	2	-
IC 37	0	0	0	0	0,4	0,5	1	1	-
IC 38	0	3	0	3	0,4	16,0	1	2	-
IC 39	0	1	0	1	0,5	16,2	1	2	-

Tabelle 6-22: Vaskularisationsanalyse (intrakutane Tumoren), sämtliche Angaben als Grade, percentage vessel area in %, LV = nach Levovistgabe

Tumor Nr.	Gefäß-zahl intra-tumor. (nativ)	Gefäß-zahl intra-tumor. (Levo-vist)	Gefäß-architektur (nativ)	Gefäß-architektur (Levo-vist)	Per-cen-tage vessel area (nativ)	Per-cen-tage vessel area (Levo-vist)	Gefäß-zahl peri-tumor. (nativ)	Gefäß-zahl peri-tumor. (Levo-vist)	Vasku-larisat. intra-tum. (histo-log.)
SC 1	0	1	0	2	0,5	9,6	0	0	1
SC 2	0	1	0	1	0,4	10,8	1	1	0
SC 3	0	1	0	2	0,5	5,1	1	2	0
SC 4	0	1	0	1	0,5	12,4	1	2	1
SC 5	1	1	1	1	17,9	18,2	0	0	2
SC 6	0	1	0	1	0,4	15,1	0	0	2
SC 7	0	1	0	2	0,5	16,3	1	1	2
SC 8	1	2	1	2	5,1	33,1	0	1	2
SC 9	0	2	0	2	0,4	13,8	1	2	1
SC 10	1	1	1	1	17,5	21,3	1	2	2
SC 11	0	2	0	2	0,4	26,8	1	2	-
SC 12	0	1	0	2	0,5	10,8	1	2	-
SC 13	0	1	0	1	0,5	19,1	1	1	-
SC 14	0	0	0	0	0,0	0,0	1	2	-
SC 15	0	0	0	0	0,4	0,5	1	1	-

Tabelle 6-23: Vaskularisationsanalyse (subkutane Tumoren), sämtliche Angaben als Grade, percentage vessel area in %

6.3.10 Exemplarische Abbildungen

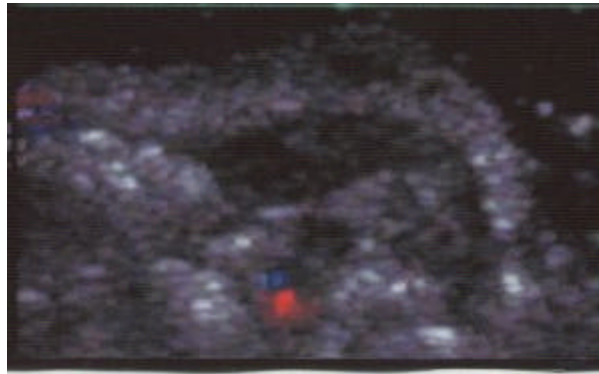


Abbildung 6-7

Abbildung 6-7: Gemischtechogener, inhomogener, scharf begrenzter, intrakutaner Tumor (gerade Pfeile) vor Levovistapplikation. Außer einem paratumorösen Hauptversorgungsgefäß (Pfeilspitze) lässt sich keine intratumoröse Vaskularisation nachweisen (Bildmaßstab: Maximaler Abstand vom obersten bis zum tiefsten dargestellten Tumorpunkt: ca. 6,1 mm).

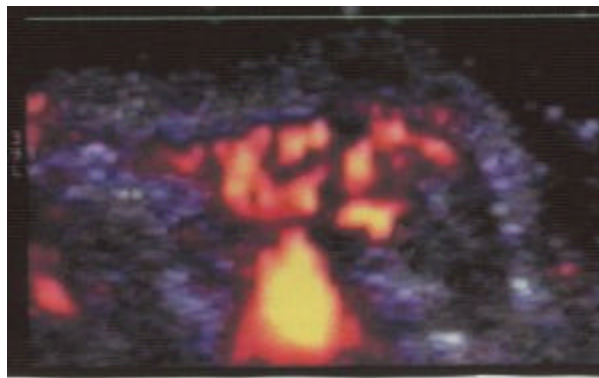


Abbildung 6-8

Abbildung 6-8: Nach Levovistapplikation kommt eine ausgeprägte, anarchisch organisierte, bis ins Zentrum des Tumors reichende Vaskularisation im Sinne einer Angiogeneese zur Darstellung. Das bereits nativ erkennbare paratumoröse Hauptversorgungsgefäß weist jetzt einen ausgeprägten Farboverflow auf.

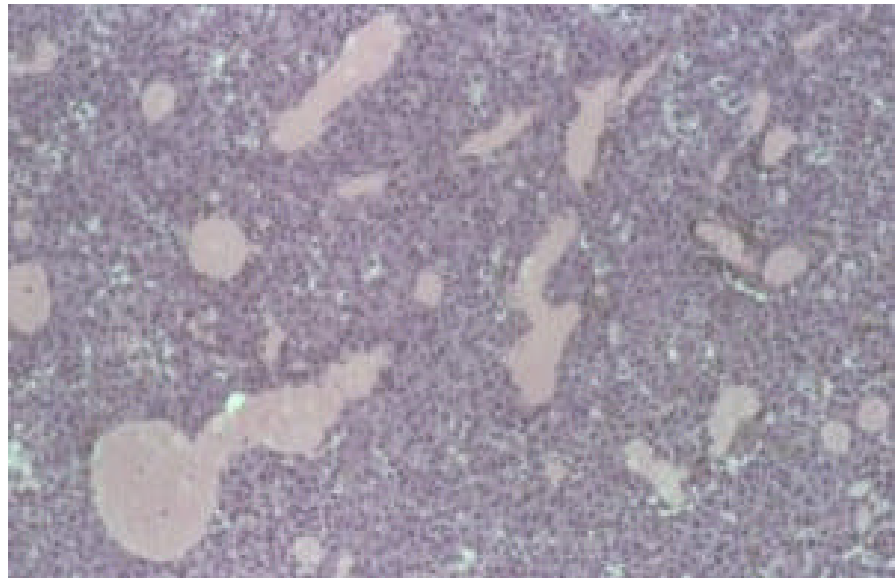


Abbildung 6-9

Abbildung 6-9: Das histologische Präparat zeigt multiple mit leicht rötlichen Erythrozyten gefüllte Gefäße, umgeben von violetten Zellkernen des malignen Melanoms (Vergrößerungsfaktor am Mikroskop: ca. 10:1).

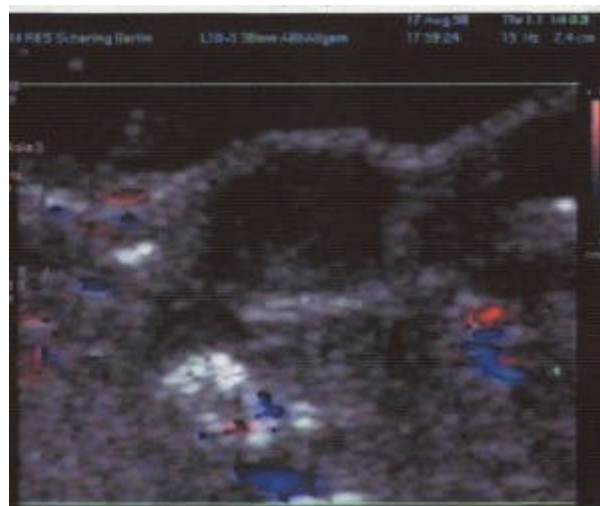


Abbildung 6-10

Abbildung 6-10: Weitgehend echoarmer und homogener, scharf begrenzter, subkutaner Tumor (Pfeil) vor Levovistapplikation. Kein Nachweis einer intratumorösen, jedoch einer geringen peritumorösen Vaskularisation (Bildmaßstab: Maximaler Abstand vom obersten bis zum tiefsten dargestellten Tumorpunkt: ca. 4,2 mm).

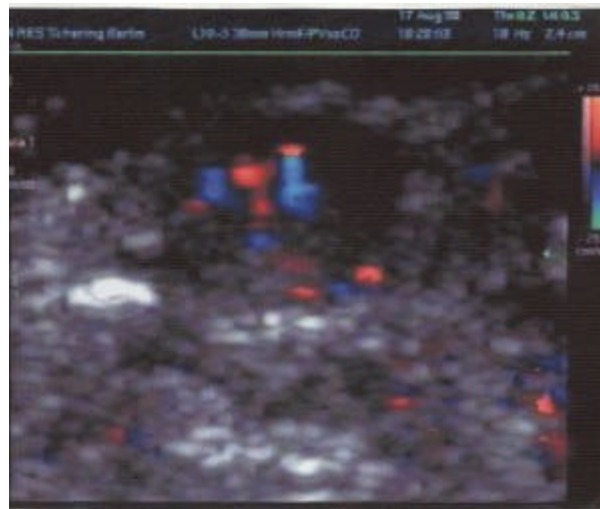


Abbildung 6-11

Abbildung 6-11: Nach Levovistapplikation lässt sich eine deutliche intratumoröse Vaskularisation in den nicht nekrotischen Tumorabschnitten nachweisen, während peritumorös die erkennbare Gefäßzahl nicht zunimmt. Die Tumorhypervaskularisation ist somit ausschließlich nach Levovistgabe nachweisbar.

Abbildung 6-12 und Abbildung 6-13: Während vor Levovistgabe nur Tumorrandgefäße bei diesem scharf begrenzten, weitgehend echoarmen, leicht inhomogenen, intrakutanen Tumor erkennbar sind (Abbildung 6-12), sind signalverstärkt die intratumoröse Hypervaskularisation, der torquierte Gefäßverlauf, die tumorrandpenetrierenden peritumorösen nutritiven Gefäße und die irreguläre Gefäßarchitektur apparent (Abbildung 6-13) (Bildmaßstab: Maximaler Abstand vom obersten bis zum tiefsten dargestellten Tumorpunkt: ca. 9,0 mm).

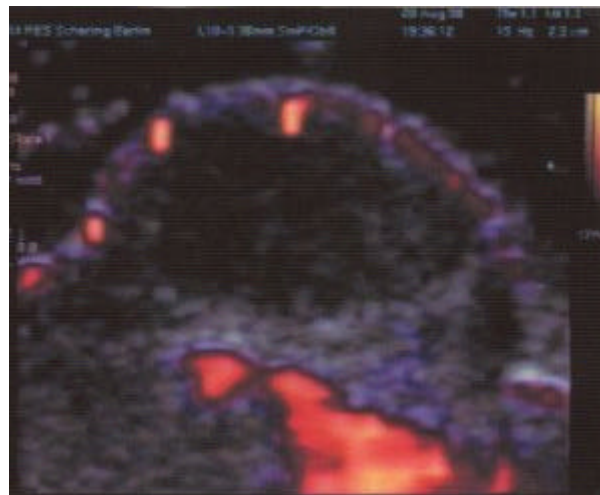


Abbildung 6-12: Vor Signalverstärkerapplikation.

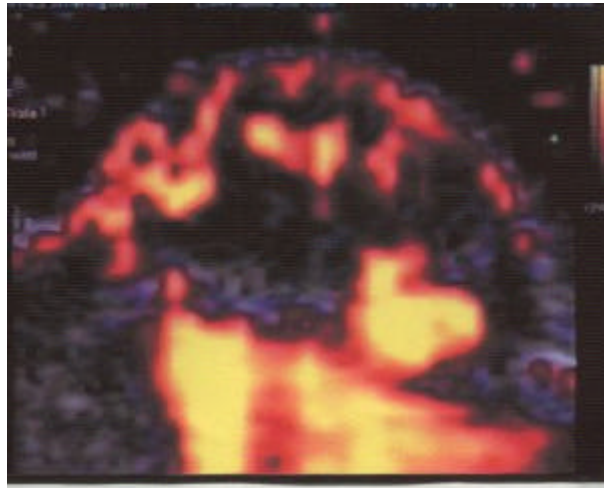


Abbildung 6-13: Nach Signalverstärkerapplikation.

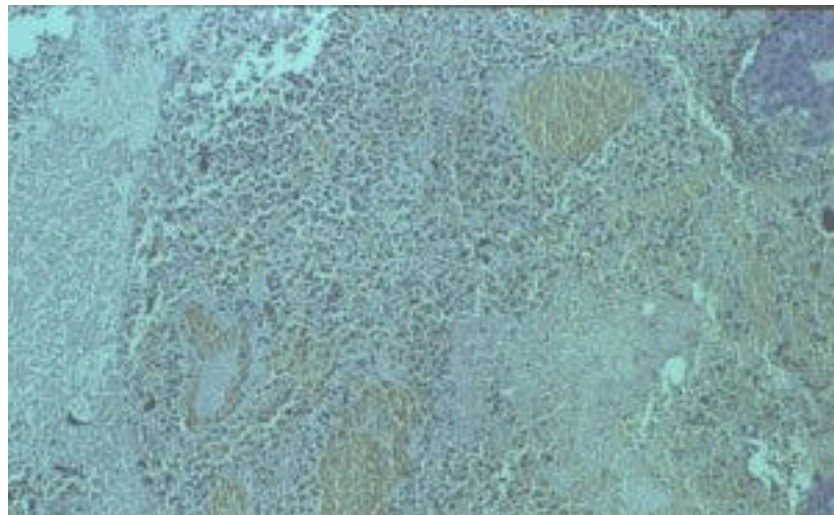


Abbildung 6-14

Abbildung 6-14: Im histologischen Präparat kommen partiell konfluierende hellviolette Nekrosezonen zur Darstellung, die dicht benachbart den mit rötlicher imponierenden Erythrozyten gefüllten Gefäßen liegen. Die multiplen dunkelvioletten Kerne sind den Zellen des malignen Melanoms zuzuordnen (Vergrößerungsfaktor am Mikroskop: ca. 10:1).

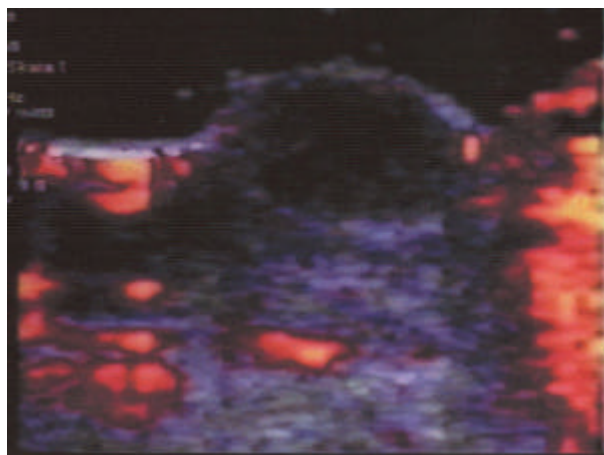


Abbildung 6-15

Abbildung 6-15: Vor Signalverstärkerapplikation stellt sich der echoarme, homogene, scharf begrenzte, intrakutane Tumor ohne B-Modus-Zeichen der Malignität dar. Auch die farbdopplersonographische Betrachtung zeigt außer einer gegenüber der Norm leicht vermehrten, jedoch unspezifischen peritumorösen Vaskularisation mäßiger Ausprägung keine analysierbaren intratumorösen Gefäße (Bildmaßstab: Maximaler Abstand vom obersten bis zum tiefsten dargestellten Tumorpunkt: ca. 5,7 mm).

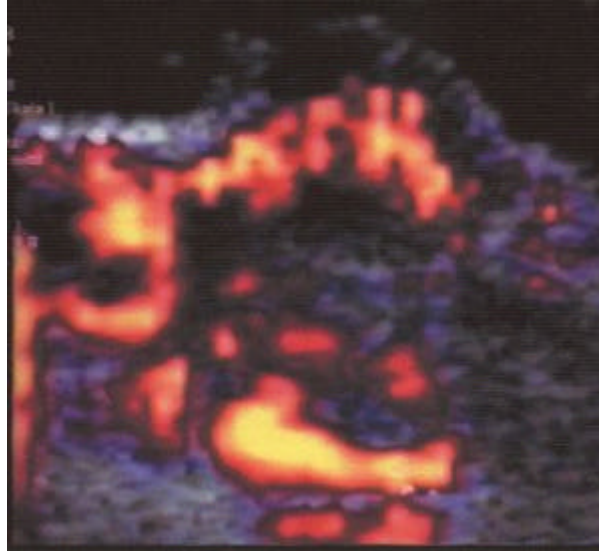


Abbildung 6-16

Abbildung 6-16: Nach Levovistgabe kommt ein von links in den Tumor eintretendes Versorgungsgefäß (Pfeil) mit zentripetalem, leicht gebogenem Verlauf und intratumoröser, baumartiger Verzweigung zur Darstellung, welches dringend malignitätsverdächtig erscheint. Auch die peritumoröse Hypervaskularisation ist erst nach Signalverstärkerapplikation suffizient erkennbar.

Abbildung 6-17 und Abbildung 6-18: Auch bei diesem intrakutanen Tumor ist die peri- und intratumoröse Gefäßzahl und -architektur erst nach Signalverstärkerapplikation suffizient evaluierbar im Sinne einer ausgeprägten Angiogeneese (Bildmaßstab: Maximaler Abstand vom obersten bis zum tiefsten dargestellten Tumorpunkt: ca. 6,3 mm).

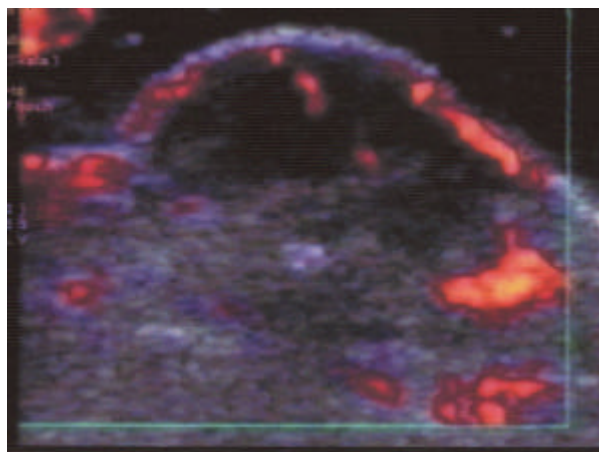


Abbildung 6-17

Abbildung 6-17: Vor Signalverstärkerapplikation kommt nur ein das Tumorzentrum kreuzendes

Gefäß, welches an drei verschiedenen Stellen in der Schnittebene zu erkennen ist (Pfeile), zur Darstellung.

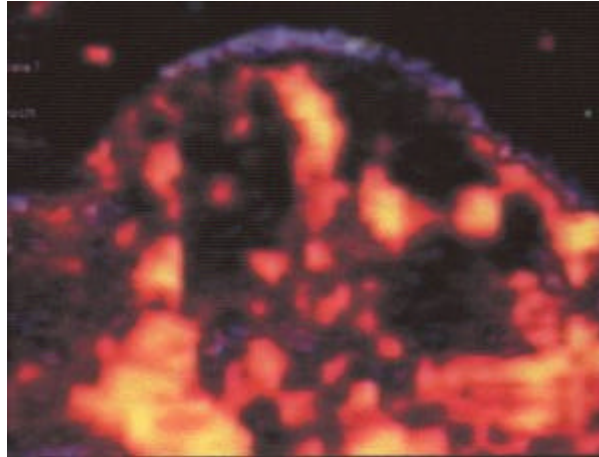


Abbildung 6-18

Abbildung 6-18: Nach Signalverstärkerapplikation ist dieses Gefäß in seinem kontinuierlichen Verlauf in der Schnittebene erkennbar als Hauptnutritionsgefäß (Pfeil). Zusätzlich stellen sich weitere, kleinere intratumoröse Gefäße ohne eindeutiges Verzweigungs- oder Anordnungsmuster dar.

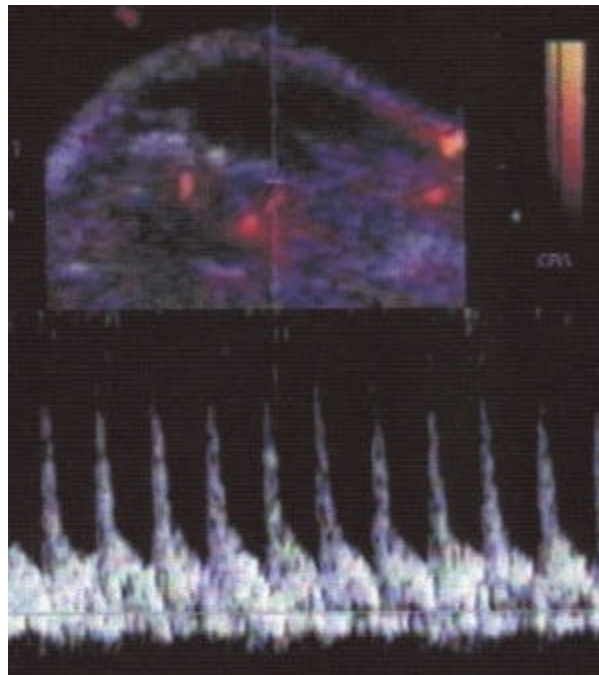


Abbildung 6-19

Abbildung 6-19: Typisches Dopplerspektrum sowohl bei peri- als auch bei intratumorösen nutritiven Gefäßen: Hoher maximaler systolischer Fluß mit vorangehendem raschem systolischen Geschwindigkeitsanstieg, deutlichem diastolischen Fluß und enddiastolischer Geschwindigkeitsannäherung an die Nulllinie.

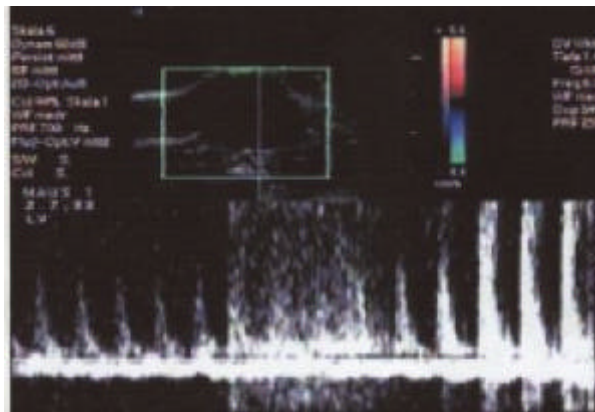


Abbildung 6-20

Abbildung 6-20: Durch die Applikation des Signalverstärkers Levovist® wird das nativ relativ schwache Dopplerspektrum (linkes Drittel der Spektraldopplerkurve) zunächst sehr ausgeprägt und artefaktreich verstärkt (mittleres Drittel der Spektraldopplerkurve), bevor die artefaktärmere Verstärkungsphase (rechtes Drittel der Spektraldopplerkurve) und anschließend die Plateauphase (s. Abbildung 6-19) einsetzen.

6.4 Diskussion

Bei der Dopplersonographie besteht allgemein die Schwierigkeit, Flußsignale sehr kleiner Gefäße (Durchmesser $\leq 0,1$ mm) mit langsamen Flüssen relativ weniger reflektierender Körper aus Organen mit starker Schallabsorption oder aus größerer Tiefe suffizient zu erfassen. Die von den Blutbestandteilen kommenden Echosignale können um bis zu 60 dB schwächer als die aus dem Nierenparenchym erhaltenen Signale sein, wodurch die Doppleranalyse deutlich erschwert wird (68).

Die Tumorgrenzendarstellung, die für die Größen- und Infiltrationsbestimmung entscheidend ist, kann im B-Modus durch die Inhomogenität oder ähnliche Echogenität des umgebenden Gewebes erschwert werden. Eine insbesondere an der Tumorbasis lokalisierte Grenzflächenunschärfe muß nicht durch tumoröse Infiltration, sondern kann auch durch eine entzündliche Begleitreaktion bedingt sein. Das in beiden Fällen entstehende peritumoröse Mischgewebe zeigt auch eine meist signalreduzierte Mischechogenität, die eine exakte Tumorgößenbestimmung verhindern kann. Je stärker diese Infiltration, je kleiner die eigentliche Läsion und je stärker ausgeprägt die Kontrastabschwächung des Tumorparenchyms zum umliegenden Gewebe sind, desto schwieriger wird die Differenzierung zwischen eigentlicher Läsion und Infiltrat (56). Insbesondere bei größeren Infiltraten, deren Größe die Raumforderungsgröße übersteigt und welche sich stark in die Tiefe erstrecken, kann bei oberflächlich gelegenen, sehr kleinen Raumforderungen das Infiltrat fälschlicherweise für die eigentliche Läsion gehalten werden.

Durch Reflektions- und Absorptionsphänomene entstehende relative oder absolute Schallschatten dorsal der Tumoroberfläche können eine B-Bild- und dopplersonographische Beurteilung des intra- und des dorsal lokalisierten peritumorösen Gewebes hinsichtlich Struktur und Vaskularisation ebenfalls inhibieren.

Für die Tumorausdehnungsbestimmung ist ein Impedanzunterschied zwischen Tumor- und Umgebungsgewebe erforderlich. Je ähnlicher sich diese beiden Gewebe hinsichtlich ihrer Echogenität sind, desto schwieriger wird die sonographische Abgrenzbarkeit des Tumors. Ursachen für eine Echogenitätsanhebung der Tumorbinnenstruktur im Vergleich zur Umgebung

sind z. B. die Zunahme bindegewebiger und verhornter Anteile und eine diffuse Einzelinfiltration von Tumorzellen in die Dermis. Diese Erscheinungen finden sich in der Regel nur bei sehr kleinen Tumoren. Z. B. ist bei in-situ-Melanomen aufgrund der analogen Struktur zur Dermis die Darstellung stark erschwert (70). In der vorliegenden Studie war nur bei einem intrakutanen Tumor aufgrund eines derartigen Phänomens die Echogenität derart angehoben, daß die Abgrenzung erschwert war (s. Kap. 6.3.4). Bei größeren Tumoren erleichtern u.a. zunehmende echoarme Nekrosen die Differenzierung von der Umgebung. Die Echogenitätsabnahme der Tumorumgebung kann hingegen durch eine tumorbedingte dorsale Schallabschwächung infolge Absorption bedingt sein, insbesondere in der ohnehin echoarmen Subkutis mit ihrem hohen Fettgewebsanteil. Der Faktor "Tiefe" spielte infolge der absolut oberflächlichen Lage der untersuchten Raumforderungen in dieser Studie eine nur geringe Rolle, darf jedoch ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden.

Von Bedeutung für die Tumordickenbestimmung ist insbesondere auch die Oberflächenstruktur der Raumforderung. Es ist sonographisch kaum möglich, zwischen der Kontaktfläche des Gels zur Hautoberfläche und der bedeckenden, meist verhornten Hautoberfläche zur oberen Tumorgrenzfläche wegen der in beiden Fällen hohen Impedanzunterschiede und des geringen Abstandes zu differenzieren. Gerade bei stark erhabenen Tumoren, wie sie auch in dieser Studie anzutreffen waren, nehmen die Reflektion ab und die Streuung zu infolge des tangentialen Eintreffens der Schallwellen. Bedingt durch diese Streuung ist der in tiefere Schichten, also z.B. zur dorsalen Tumorgrenzfläche vordringende und dort reflektierte Schallwellenanteil gering, so daß die exakte Grenzflächenbestimmung erschwert wird, wie auch in der vorliegenden Studie bei mindestens einem Drittel der Tumoren zu beobachten.

Eine weitere Problematik bei der Tumorgößenbestimmung ergab sich bei multifokal induzierten, sehr eng beieinanderliegenden Tumoren, die sonographisch nicht sicher voneinander zu trennen waren. Dieses war bei zwei Tumoren der Fall, die bei der Erstuntersuchung als ein Tumor erschienen, jedoch nach einer weiteren mehrtägigen Inkubationszeit sich als zwei kontaktierende Herde erwiesen. In allen übrigen Fällen gelang in der Regel trotz zunehmend enger Nachbarschaft der größtenprogredienten Tumoren eine Trennung mit der verwendeten sonographischen Auflösung. Komplett konfluierende Tumoren ohne trennende Grenzlamelle normalen Gewebes wurden allerdings als ein Tumor gewertet.

Mit der farbkodierten Dopplersonographie können Flüsse erst ab einer bestimmten Geschwindigkeit (= Frequenzverschiebung) und einer Mindestzahl von Reflektoren suffizient gemessen werden. Kleine Gefäße mit langsamen Strömungsgeschwindigkeiten und wenigen durchströmenden Reflektoren, wie häufig bei kleinen Raumforderungen zu beobachten, erlauben daher kaum eine Unterscheidung der Dopplersignale von den Hintergrundgeräuschen (125). Die Strömungsgeschwindigkeit ist somit nur eingeschränkt oder gar nicht evaluierbar. Um die "Auswertung" von Farbblitzartefakten als reale Gefäße zu vermeiden, sollten wie in der vorliegenden Studie von den erkennbaren Farbsignalen jeweils Dopplerspektren abgeleitet werden. Wenn die abgeleiteten Spektren nicht den erwarteten Spektren entsprechen, also als arterielles oder venöses Gefäßsignal zu deuten sind, sollten diese als artefiziell gewertet werden. Hierbei ist ein Vorwissen über die erwarteten Dopplerspektren hilfreich, um eine Optimierung der Spektrumeinstellung und optimale Meßbedingungen erreichen zu können. Nur bei Übereinstimmung zwischen erwarteten und real abgeleiteten "Blutsignaturen" ist von "echten" Gefäßen auszugehen. Andernfalls ist das Farbsignal nur als Grauwert einzustufen (124) und nicht als Gefäß zu werten.

Eine weitere Hürde bei der vorliegenden Studie stellte die kurze Halbwertszeit des verwendeten Signalverstärkers dar, da die vollständige Analyse des Tumors während einer "Signalverstärkungsperiode" nicht gelang und mehrfache Nachinjektionen des Signalverstärkers erforderlich wurden. Insbesondere kleinste intratumoröse Gefäße können nur kurzzeitig nach der Injektion, allerdings nach Abklingen des "Bloomings" evaluiert werden. Dieses Blooming verschwindet jedoch bei kleinsten Gefäßen erheblich rascher als bei größeren. Wartet man das Abklingen dieses unerwünschten Effektes auch in den größeren Gefäßen ab, ist meistens der gewünschte Farbsignalverstärkungseffekt in den kleinen Gefäßen ebenfalls bereits teilweise abgeklungen. Kleine Gefäße erscheinen wegen eines Überfließens der Farbsignale über die

Gefäßwand häufig größer als real gegeben. Diesem Effekt wird häufig mit schmalere Schallwellenbandbreiten entgegengewirkt. Geht das Echosignal mit einer höheren Amplitude ein, kann ein "Smear"-Effekt eintreten. Ein weiterer Faktor sind beim konventionellen Farbdoppler die Schwelleneinstellungen, die das niedrigste vom System auszuwertende Signal vorgeben. Die unterhalb dieser Schwellen angesiedelten Echos kleiner Gefäße können zu extrem hellen Arealen führen. Hier empfiehlt sich die Regulierung mittels Gain und Pulsrepetitionsfrequenz. In der vorliegenden Studie wurden nur artefaktfreie sonographische Schnittbilder verwertet. Wie in der folgenden Tabelle erläutert, kann die Regulierung bestimmter Parameter nicht nur zu einer Optimierung der Bildqualität, sondern auch zu einer Beeinflussung anderer Parameter führen (Tabelle 6-24).

<u>Primär erhöhter</u>	<u>Sekundär veränderte Parameter</u>		
<u>Parameter</u>	Sensitivität	Auflösung	Bildaufbaufrequen z
Pulsrepetitions- frequenz	sinkt	konstant	steigt
Ensemble length	steigt	konstant	sinkt
Bandbreite	sinkt	steigt	konstant
Schalldichte	konstant	steigt	sinkt
Persistence	steigt	konstant	sinkt

Tabelle 6-24: Parameterwechselwirkungen

Neben den vorbeschriebenen methodenimmanenten Problemen traten speziell mit den gewählten Versuchstieren zusammenhängende Probleme auf. Wegen der im Injektionssystem beim Spülvorgang unmittelbar nach Anlage der Butterflykanüle verbliebenen Kochsalzlösung, welche bei der Levovistapplikation mitinjiziert wurde und eine zusätzliche, beim Menschen irrelevante, bei der Maus jedoch relevante Volumenbelastung darstellte, kam es insbesondere bei wiederholten Levovistapplikationen zu Herz-Kreislauf-Reaktionen von Bradykardien bis hin zum Herz-Kreislauf-Stillstand. Die Narkose und die Streßsituation dürften ebenfalls zu diesen Komplikationen beigetragen haben. Je größer der Zeitraum zwischen Tumorimplantation und Ultraschalluntersuchung war, desto eher kam es zu derartigen Komplikationen, so daß als weiterer komplizierender Faktor die Belastung durch den Primärtumor und die eventuell bereits aufgetretene Metastasierung zu berücksichtigen sind. In einigen Fällen gelang eine Reanimation der Versuchstiere mittels Mund-zu-Nase-Beatmung über einen Kunststoffzylinder und Injektion von 0,2 ml einer 1:10 verdünnten Dopran-Kochsalz-Lösung mit anschließender weiterer Versuchsdurchführung.

Ein ebenfalls versuchstierkorreliertes Problem stellte die Katheterisierung der bei dieser Spezies sehr feinkalibrigen, durch die intensive Pigmentierung der Mäuse schwer aufzufindenden Schwanzvenen dar. Da dieses in zwei Fällen nicht gelang, wurde in diesen Fällen die Vena iliaca externa bzw. die Vena cava inferior kanüliert.

Bezüglich der B-Modus-Sonographie entsprachen die Melanome mit einem überwiegend inkompletten Grenzecho (intrakutan 48,7 %, subkutan 66,7 %), einem mittelgradigen Binnenecho (intrakutan 66,7 %, subkutan 86,7 %) und einer homogenen Binnenstruktur (intrakutan 76,9 %, subkutan 80,0 %) in typischer Weise den Literaturangaben (56). Nur ganz oberflächlich gelegene Melanome sollen echoreich sein (70,139), was in der vorliegenden Studie nicht zu beobachten war. Nekrosen waren typischerweise hauptsächlich zentral bzw. bei subkutanen Tumoren auch leicht

exzentrisch zur Oberfläche hin lokalisiert als Hinweis auf die nutritiv und wohl auch bezüglich der Perfusion am schlechtesten versorgten Tumorbezirke.

Die Vaskularisationsanalyse zeigte im Vergleich zur nativen Farbdopplersonographie nach Signalverstärkerapplikation eindeutig einen erheblichen Anstieg sowohl der erkennbaren intra- und peritumorösen Gefäßzahl als auch der Percentage vessel area, die sich durchschnittlich mehr als verfünffachte gegenüber den Nativwerten (Tabelle 6-6, Tabelle 6-8. und Tabelle 6-9). Von besonderer Bedeutung ist, daß auch die Gefäßarchitektur erheblich besser und teilweise überhaupt erst nach Signalverstärkergabe zu beurteilen war (Tabelle 6-7, Abbildung 6-7 - Abbildung 6-18). Da die Beurteilung der Gefäßarchitektur und des Vaskularisationsgrades jedoch bei Tumoren anderer Lokalisation bereits wertvolle Beiträge zur Dignitätseinschätzung geleistet hat (25,88,93,97,135,136,146,158), sollte auf diese Aussagen, die in der vorliegenden Studie vor Signalverstärkerapplikation bei 75,9 %, nach Levovistgabe aber nur noch bei 16,7 % aller Tumoren gar nicht erlangt werden konnten, nicht verzichtet werden. Ausschließlich nach Signalverstärkergabe konnten malignitätstypische Vaskularisationsmuster mit baumartiger Gefäßverzweigung und den Tumorrand penetrierenden und sich anschließend intratumorös verzweigenden Gefäßen farbdopplersonographisch dargestellt werden entsprechend den Beschreibungen bei anderen malignen Tumoren (detaillierte Erläuterungen und Literaturangaben s. Kap. 7.7).

Die peritumoröse Vaskularisation war bereits nativ ausgeprägter als die intratumoröse erkennbar. Immerhin 17,9 % der intrakutanen, allerdings keiner der subkutanen Tumoren wies mehr als zwei peritumoröse, farbdopplersonographisch vor Levovistgabe erkennbare Gefäße auf. Nur bei 17,9 % der intra- und 26,7 % der subkutanen Tumoren erschien nativ die Tumorumgebung "gefäßfrei", während intratumorös diesem Vaskularisationsgrad 74,4 % der intra- und 80,0 % der subkutanen Tumoren zugeordnet wurden und kein Tumor mehr als zwei Gefäße in seinem Inneren erkennen ließ. Nach Signalverstärkergabe reduzierten sich im Durchschnitt diese Unterschiede zwischen intra- und peritumoröser Vaskularisation zwar etwas, jedoch blieb insbesondere bei den intrakutanen Tumoren die stärkere Ausprägung der peri- im Vergleich zur intratumorösen Vaskularisation augenscheinlich (Tabelle 6-6 und Tabelle 6-9). Insgesamt erscheint die Hypervaskularisation des tumorumgebenden Gewebes mehr eine Erscheinung der intrakutanen als der subkutanen Melanome zu sein, möglicherweise erklärbar durch den in der normalen Kutis primär schwächer und daher zecks Nutrition zunächst forciert ausgebildeten peritumorösen Gefäßapparat des die intrakutanen Tumoren umgebenden Gewebes. Diese allgemeine Hypervaskularisation der Tumorumgebung dürfte weniger auf eine Angiogeneese infolge Infiltration durch Tumorgewebe, welche histologisch ausgeschlossen werden konnte, als vielmehr auf eine reaktive Hyperämie und verstärkte Perfusion primär vorhandener Gefäße zur Tumornutrition zurückzuführen sein.

Die berechneten Widerstands- und Pulsatilitätsindizes sowie die systolischen und diastolischen Strömungsgeschwindigkeiten unterschieden sich vor und nach Signalverstärkerapplikation sowie zwischen den Gefäßen intra- und subkutaner Tumoren nicht signifikant. Eine höhere Strömungsgeschwindigkeit wird nach Signalverstärkergabe zwar häufig gemessen, wird jedoch nicht durch real schnellere Geschwindigkeiten, sondern durch die nunmehr mögliche Erfassung von nativ wegen des zu schwachen Echosignals nicht erkennbaren, jedoch bereits vorhandenen Frequenzverschiebungen im Dopplerspektrum verursacht (120). Auffällig sind allerdings die höheren Pulsatilitäts- und Widerstandsindexwerte wie bei höherem Flußwiderstand in den peri- im Vergleich zu den intratumorösen Gefäßen, möglicherweise als Hinweis auf einen durch Angiogeneese und - bei den kleinvolumigen Melanomen allerdings seltener zu beobachtende - arteriovenöse Shunts bedingten höheren intratumorösen Gesamtgefäßquerschnitt.

Der Gefäßflächenanteil an der Gesamttumorquerschnittsfläche (percentage vessel area) stieg bei den intrakutanen Tumoren um durchschnittlich 483 % und bei den subkutanen um durchschnittlich 373 % nach Signalverstärkerapplikation an. Dieser Unterschied könnte durch die stärkere zentrale und parazentrale Nekrosebildung der subkutanen Tumoren erklärt werden, allerdings auch als möglicher Hinweis auf das vermehrte Vorliegen feiner, nativ noch nicht erkennbarer, intratumoröser Gefäßneubildungen bei den intra- im Vergleich zu den subkutanen Raumforderungen.

Frühere tierexperimentelle Studien wiesen eine Korrelation zwischen Tumorwachstum und Angiogenese, die typischerweise bei malignen (50), meist jedoch nicht bei benignen Tumoren beobachtet werden kann (42), verbunden insbesondere bei malignen Melanomen mit einem gesteigerten Tumorwachstumspotential (144,149,161), bedingt durch das tumorzellproduzierte Protein angiogenin (42), nach. Eine eventuelle Hypervaskularisation bei benignen Tumoren weist dagegen als histologisches Korrelat eine Gefäßektasie, jedoch keine nennenswerte Angiogenese auf (164). Tierexperimentell korreliert die Angiogeneseinduktion neben anderen Faktoren mit rapider Tumorvergrößerung (129,150).

Eine Nutrition des Tumors per diffusionem ohne Angiogenese ist bis zu 2 mm Tumordurchmesser beobachtet worden, aber meist setzt bereits ab 1 mm Durchmesser eine intensive Gefäßneubildung ein (150,173). Ob die Angiogenese z. B. beim kutanen malignen Melanom ein Alles-oder-Nichts-Ereignis mit nicht oder zahlreich sonographisch nachweisbaren Dopplersignalen ist (150) oder mit zunehmender Tumorgroße mit entsprechend zunehmenden Dopplersignalen insbesondere an der Tumorbasis assoziiert ist (86), ist noch nicht abschließend geklärt. Jedoch wird in der Literatur der dopplersonographisch erkennbaren intratumorösen Neovaskularisation insbesondere bei Hauttumoren eine wesentliche differentialdiagnostische Bedeutung und teilweise auch ein Vorhersagewert hinsichtlich des Tumorwachstums und Metastasierungspotential zugebilligt (76,134,148,150,164). Der Nachweis einer wesentlichen Angiogenese kann somit als Malignitätszeichen gewertet werden, da derartige Veränderungen bei benignen Tumoren nur in Ausnahmefällen nachgewiesen werden konnten (76,134,148,150,164).

Die zuverlässige Bestimmung des Vaskularisationsausmaßes und -musters bzw. der Ausschluß einer Hypervaskularisation gelang in der vorliegenden Studie nur nach Applikation des Signalverstärkers Levovist, da diverse intratumoröse Gefäße erst nach Signalverstärkergabe farbdopplersonographisch erkennbar wurden, wobei die Quantifikation nach der grobstufigen Skala der "erkennbaren Gefäßzahl" oder nach der fließend-kontinuierlichen Skala der "percentage vessel area" erfolgte.

Die vergleichende Betrachtung der intratumorösen Gefäßzahl bzw. des Gefäßflächenanteils an der Tumorquerschnittsfläche (percentage vessel area) in der Farbdopplersonographie und der Vaskularisation in der histologischen Analyse (Tabelle 6-13 und Tabelle 6-14) zeigt eine gewisse Übereinstimmung der farbdopplersonographischen und der histologischen Vaskularisationsbeurteilung, wobei die Signalverstärkerapplikation insbesondere bei den histologisch gering vaskularisierten Tumoren die für die Dignitätseinschätzung wichtige farbdopplersonographische Vaskularisationsanalyse überhaupt erst ermöglichte. Bei Verwendung des sonographischen Kriteriums "intratumoröse Gefäßzahl" für die Dignitätsbestimmung käme es sogar zu häufigen falsch negativen, also falsch benignen Einschätzungen der Dignität ohne Signalverstärkergabe. Durch den histologischen Gefäßnachweis konnte der sonographische Gefäßnachweis, der meist nur nach Signalverstärkergabe suffizient gelang, bestätigt und Artefakte ausgeschlossen werden. Allerdings ist auch festzustellen, daß zwar nach Signalverstärkerapplikation farbdopplersonographisch wesentlich häufiger ein intratumoröser Vaskularisationsnachweis gelingt und die sonographische Vaskularisationsanalyse einen besseren Zusammenhang mit den histologischen Graduierungen der Vaskularisation zeigt, jedoch läßt der immer noch sehr große Überlappungsbereich der sonographischen Ergebnisse einen zuverlässigen Rückschluß auf den histologischen Vaskularisationsgrad auch signalverstärkt nicht zu, soweit als sonographisches Kriterium die "intratumoröse Gefäßzahl" zugrunde gelegt wird. Eine korrekte Dignitätseinschätzung wäre nach Signalverstärkergabe allerdings trotzdem möglich und nicht beeinträchtigt, da die exakte Quantifizierung des Vaskularisationsgrades für die farbdopplersonographische Dignitätseinschätzung nur von untergeordneter Bedeutung ist, soweit die Mindestschwelle der "malignen" Percentage vessel area von 5,0 % überschritten wird.

Dieses sonographische Kriterium "Gefäßflächenanteil an der Tumorquerschnittsfläche (percentage vessel area)" zeigt im Vergleich zur histologisch ermittelten Vaskularisation vor Levovistapplikation keine direkte Korrelation, während sich nach Signalverstärkergabe mit zunehmender histologisch

feststellbarer Vaskularisation auch ein höherer Gefäßflächenanteil an der Tumorquerschnittsfläche in der Farbdopplersonographie erkennen läßt, so daß hier eine bessere Korrelation zwischen Sonographie und Histologie bezüglich der Angiogenese als bei Verwendung des sonographischen Kriteriums "intratumoröse Gefäßzahl" vorliegt. Hierbei sind allerdings die nur semiquantitative histologische Vaskularisationsanalyse und die farbdopplersonographische Ergebnisbeeinflussung durch die Wahl der Schnittebene für die Vaskularisationsanalyse sowie die geringe Fallzahl zu berücksichtigen. In zukünftigen Studien mit größeren Fallzahlen und quantitativer, computergestützter, histologischer Vaskularisationsanalyse sollen diese ersten Ergebnisse überprüft werden.

6.5 Schlußfolgerungen

1. Die farbkodierte Duplexsonographie liefert nichtinvasiv wesentliche zusätzliche Informationen über die Angiogenese intra- und subkutaner Tumoren.
2. Erst nach Applikation des Ultraschallsignalverstärkers ist eine suffiziente Beurteilung des Grades und der Architektur der intra- und peritumorösen Neovaskularisation möglich, so daß eine native Beurteilung als unzuverlässig angesehen werden muß, soweit nicht bereits nativ eine deutliche Hypervaskularisation erkennbar ist. Die signalverstärkte zeigte im Vergleich zur nativen Farbdopplersonographie eine durchschnittliche Verfünffachung der Percentage vessel area gegenüber den Nativwerten.
3. Trotz Implantation des stets gleichen Zellstammes bei ebenfalls gleicher Versuchstierspezies war das Erscheinungsbild der Tumoren weder im B-Modus noch im Farbdopplermodus stets gleichartig, so daß weitere Faktoren bezüglich der Angiogeneseausprägung wirksam sein müssen.
4. Bei erschwerter Tumorgrenzendarstellung, die für die Therapieplanung entscheidend ist, im B-Modus kann die peritumoröse Vaskularisationsanalyse weitere Hinweise auf die Infiltrationstiefe liefern.
5. Die Dopplerspektralanalyse sollte vor allem zur Unterscheidung von Farbartefakten und realen Gefäßen genutzt werden, um Fehler bei der Vaskularisationsanalyse (Gefäßzahl, Gefäßarchitektur, Percentage vessel area) zu vermeiden. Im übrigen ist ihr Beitrag zu Dignitätseinschätzung und Differentialdiagnose unerheblich.
6. Die Hypervaskularisation des peritumorösen Gewebes scheint mehr eine Erscheinung der intrakutanen als der subkutanen Melanome zu sein, wobei die histologische Tumorgrößenbestimmung als Ursache eine reaktive Hyperämie ohne tumoröse Infiltration vermuten läßt.
7. Der Unterschied des Anstiegs der Percentage vessel area nach Signalverstärkergabe könnte durch die stärkere zentrale und parazentrale Nekrosebildung der subkutanen Tumoren erklärt werden, allerdings auch als möglicher Hinweis auf das vermehrte Vorliegen feiner, nativ noch nicht erkennbarer, intratumoröser Gefäßneubildungen bei den intra- im Vergleich zu den subkutanen Raumforderungen.
8. Die B-Modus-Morphologie der Melanome der vorliegenden Studie entsprach den Literaturangaben mit meist inkomplettem Grenzecho, mittelgradigem Binnenecho und homogener Binnenstruktur, wobei in Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie gemäß Ergebnissen früherer Studien eine Dignitätseinschätzung anhand dieser Kriterien nicht zuverlässig möglich ist. Intratumoröse Nekrosen waren

typischerweise zentral bzw. parazentral als Hinweis auf die nutritiv am schlechtesten versorgten Tumorbezirke lokalisiert.

6.6 Klinischer Ausblick

In den letzten Jahren ist ein starker Anstieg der Inzidenz maligner Melanome zu verzeichnen (34,92), insbesondere der Melanome mit Dicken (Breslow-Index) unter 0,75 mm (159). Dieses deutet auf eine Verbesserung der Früherkennung und -diagnose hin. Als mögliche Ursachen kommen eine verstärkte Sensibilisierung der Bevölkerung und ein folglich frühzeitiger Arztbesuch, andererseits allerdings auch eine Verbesserung der diagnostischen Verfahren in Betracht. Da die Prognose entscheidend vom Tumorstadium bei Diagnosestellung bestimmt wird und Zehnjahresüberlebensraten bis zu 97 % erreichbar erscheinen, kommt der Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit eine elementare Bedeutung zu.

Wichtigste prognostische Parameter sind die Bestimmung des vertikalen Tumordurchmessers nach Breslow (13,16) und des Invasionslevels nach Clark (9.,10,30,31,36,49,115). Deren Evaluation gelang sonographisch mit Korrelationen zwischen Histologie und Ultraschall zwischen 0,87 und 0,97 sehr zuverlässig (12,39,59,76,83,141).

Therapeutisch wird bei der operativen Exzision als Therapie der Wahl (80,82) zunehmend auf eine Prognoseorientierung geachtet (16,58,160,167) mit Reduktion des Sicherheitsabstandes, der gewöhnlich knapp über 1 cm beträgt bei prognostisch günstigen Melanomen mit einem Breslow-Index unter 0,75 mm. Bei prognostisch ungünstigeren Melanomen mit einem Breslow-Index über 1,5 mm erfordern die Exzisionen einen Sicherheitsabstand von über 3 cm. Der intraoperative Schnellschnitt sichert bei klinisch nur vermuteten Melanomen, die zunächst mit einem kleinen Sicherheitsabstand entfernt werden, die Diagnose und bestimmt das weitere Vorgehen. Bei Zweifelsfällen wie dem dysplastischen Nävuszellnävus, dem blauen Nävuszellnävus, dem Spitznävus o.ä. Raumforderungen erfolgt erst nach histologischer Sicherung eventuell in einer zweiten Operation die Nachresektion. Wegen dieser unterschiedlichen Vorgehensweisen wäre aus operationstechnischen und auch kosmetischen Gründen eine praeoperative zuverlässige Diagnostik wünschenswert. Wird die insbesondere nach Levovistgabe farbdopplersonographisch erkennbare Angioneogenese als Malignitätskriterium gewertet, kann u.U. eine entsprechende Anpassung der Operation an die vermutete Diagnose erfolgen und die Zahl der Zweiteingriffe eventuell weiter reduziert werden.

Ein weiterer wesentlicher Faktor ist die für Prognose und Therapieplanung bedeutsame Infiltrationstiefenbestimmung mittels peritumoröser Vaskularisationsanalyse. Da die B-Modus-Sonographie hier teilweise "Grauzonen" im Tumorrandbereich nicht eindeutig zuordnen kann, wäre eventuell die signalverstärkte Farbduplexsonographie ein wertvolles Instrument, wodurch die Abgrenzung des tumorös infiltrierten Gewebes erleichtert werden könnte (79).

Die Beurteilung der Tumolvaskularisation erfolgte bisher meistens subjektiv qualitativ-optisch. In der vorliegenden Studie wurde eine objektive Quantifizierungsmethode unter Verwendung eines simplen Softwareprogramms und eines handelsüblichen Personalcomputer eingesetzt, so daß bei weiterer Optimierung und Integration eines derartigen Programmes in die Ultraschallgerätesoftware wertvolle Informationen über die Neovaskularisation und somit über Dignität und Filiarisierungspotential einer klinisch unklaren Raumforderung gewonnen werden könnten. Wesentliche Zusammenhänge zwischen Metastasierungsverhalten und Neovaskularisation ergeben sich u.a. aus der inkompletten Gefäßwandung "maligner" Gefäße mit konsekutiv verstärkter hämatogener und aus der Hyperperfusion mit vermehrtem Lymphabfluß und konsekutiv verstärkter lymphogener Metastasierung (166). Hierbei ist ein Zusammenhang mit dem intratumorösem Gesamtgefäßquerschnitt, ausgedrückt durch die Percentage vessel area, zu

vermuten, da laut Literatur eine histologisch nachweisbare vaskuläre Invasion in 94,7 % der Fälle mit Metastasenbildung assoziiert ist. Sollte sich in weiteren Studien ein derartiger Zusammenhang histologisch verifizieren lassen, könnte beim malignen Melanom zukünftig neben Breslow-Index und Clark-Level die Percentage vessel area Bedeutung hinsichtlich Prognose und Therapieplanung erlangen.

Die Wirkungsweise von Chemo- und Radiotherapien besteht u.a. in der Inhibition und Destruktion der Tumorneovaskularisation mit konsekutiver Reduktion von Tumorwachstum und -metastasierung. Als Therapiekontrollmethode könnte die nativ bereits bewährte Farbdopplersonographie (78) bei Einsatz eines Signalverstärkers weitere und frühzeitiger als bisher erkennbare Aspekte für die Erfolgskontrolle und -vorhersage liefern, da bereits nativ bis zu vier Wochen vor einer bildmorphologisch erkennbaren Größenregredienz des Tumors eine Vaskularisationsänderung erkennbar wird, aber zuerst nur kleinste, ausschließlich nach Signalverstärkergabe erkennbare Gefäße therapiebedingte Veränderungen aufweisen. Weitere Studien sollten diese Zusammenhänge bezüglich ihrer Validität prüfen und quantifizieren.

7 In-vivo-Untersuchungen zur Kontrastgebung von d-Galaktose in der Farbduplex-sonographie bei Hauttumoren

7.1 Anatomie der Haut

Die menschliche Haut ist das flächenmäßig größte Organ des Menschen. Ihre Fläche bewegt sich in Abhängigkeit von individuellen, topographischen, alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden bei durchschnittlich 1,73 m² zwischen 1,5 und 2,0 m². Differenziert werden Leistenhaut, welche sich an den Innenflächen von Händen und Füßen findet, und Felderhaut, die die übrige Körperoberfläche bedeckt. Histologisch werden beide Hauttypen in drei grobe Schichten getrennt (67):

1. Epidermis
2. Dermis (Korium)
3. Hypodermis (Subkutis)

Epidermis und Dermis werden als Cutis bezeichnet.

Die Epidermis der Felderhaut besteht aus dem Stratum basale, dem Stratum spinosum, dem Stratum granulosum und dem Stratum corneum. Die Leistenhaut weist als Besonderheit ein kräftigeres Stratum corneum und ein zusätzliches Stratum lucidum zwischen Stratum corneum und granulosum auf. Dermis und Subkutis sind bei beiden Hauttypen gleich aufgebaut. Die Dicke der Felderhautepidermis bewegt sich zwischen 30 µm am Augenlid und 150 µm an den Extremitäten. Die Leistenhautepidermis kann sogar bis zu 610 µm Dicke aufweisen. Die Epidermis besteht zu 85 - 90 % aus Keratinozyten und ist von der darunterliegenden Dermis durch eine Basalmembran mit einer Dicke von 1 - 2 µm abgegrenzt (60,73), die stark mukopolysaccharidhaltig ist und daher eine PAS-positive Färbung aufweist.

Das am oberflächlichsten gelegene Stratum corneum, dem auch das Stratum lucidum der Leistenhaut zuzuordnen ist, besteht hauptsächlich aus kernlosen abgeflachten Hornzellen mit keratinhaltigen Hornschuppen. Es ist im Mittel ca. 10 µm dick. Das Stratum granulosum besteht aus spindelförmigen Zellen mit basophilen Körnern. Im mehrschichtigen Stratum spinosum finden sich Tonofilamente zur Hautstraffung. Das Stratum basale wird von palisadenartig angeordneten, der Basalmembran aufsitzenden, zylindrischen Zellen gebildet.

Melanozyten sind neuroektodermalen Ursprungs und im Stratum basale lokalisiert sowie Bestandteil der Haarfollikel. Das Melanosom als spezifische Organelle leitet sich vom Golgiapparat ab. Als Stimulans für eine vermehrte Melaninproduktion zum Hautschutz dient u.a. ultraviolettes Licht mit seinen Bestandteilen UV-A mit einer Wellenlänge zwischen 315 und 400 nm sowie UV-B mit einer Wellenlänge von 280 - 315 nm. Die Melanozytenaktivierung bewirkt erst nach einer mehrtägigen Latenzzeit eine vermehrte Hautpigmentierung. Längerwelliges UV-A- und sichtbares Licht verursachen eine Zunahme des Melanosomentransfers in die Keratinozyten und eine Sofortoxidation von Promelanin zu Melanin.

Die Dermis besteht aus dem Stratum papillare und dem Stratum reticulare. Sie ist im Vergleich zur Epidermis erheblich zellärmer und setzt sich vornehmlich aus extrazellulären Bestandteilen wie meist vertikal und schräg verlaufenden Kollagenfasern, Retikulin, Elastin und Grundsubstanz zusammen. Das Stratum papillare ist über die von ihm gebildeten Ausstülpungen mit der Epidermis verzahnt. Das Stratum reticulare ist noch zellärmer und kollagenreicher (18). Die Kollagenfasern sind kaliberstärker und relativ parallel zur Hautoberfläche angeordnet (19). Im Stratum reticulare sind Hautanhangsgebilde wie Haarfollikel, Talgdrüsen und Schweißdrüsen lokalisiert. Zwischen

den Strata reticulare und papillare und zwischen dem Stratum reticulare und der Subkutis befindet sich jeweils ein arteriovenöser Gefäßplexus.

Die Subkutis enthält in erster Linie von zahlreichen Bindegewebssepten bzw. argyrophilen Fasern durchzogenes Fettgewebe mit einer Fettzellgröße über 100 µm, in welchem apokrine Duftdrüsen und ekkrine Schweißdrüsen zu finden sind (6.).

Unterhalb der Subkutis liegt eine je nach Körperregion unterschiedlich starke, durch eine Faszie von der Subkutis getrennte Muskelschicht.

Da die B-Bild-Darstellung, d. h. der Grad der Ultraschallreflektion, vom Dichteunterschied benachbarter Strukturen abhängt, ist die Zusammensetzung und Anordnung der einzelnen Hautschichten von entscheidender Bedeutung für ihre Echogenität. Ein stark unterschiedlicher Gehalt an Wasser, Kollagenfasern und Grundsubstanz führen zu einer besseren sonographischen Differenzierung (106).

Die sonographische Darstellung der Haut im A-Modus und im in dieser Studie verwendeten B-Modus mittels eines 12-MHz-Schallkopfes zeigen Abbildung 7-1 und Abbildung 7-2.

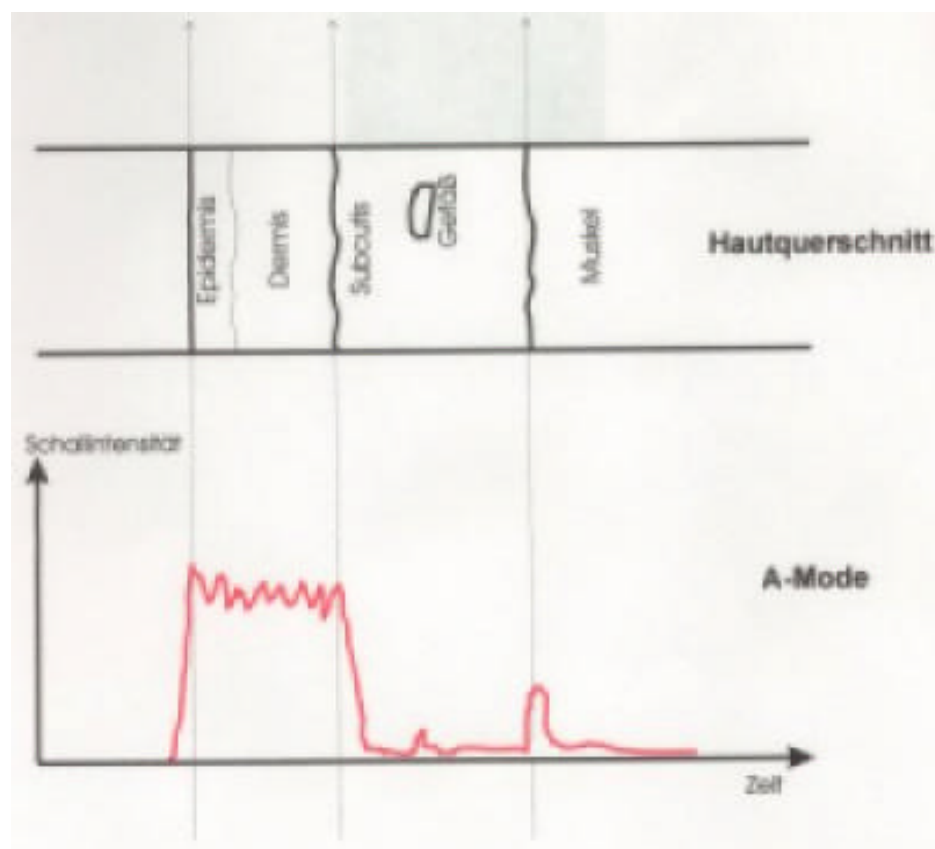


Abbildung 7-1: A-Modus-Darstellung der normalen Haut (Schemazeichnung).

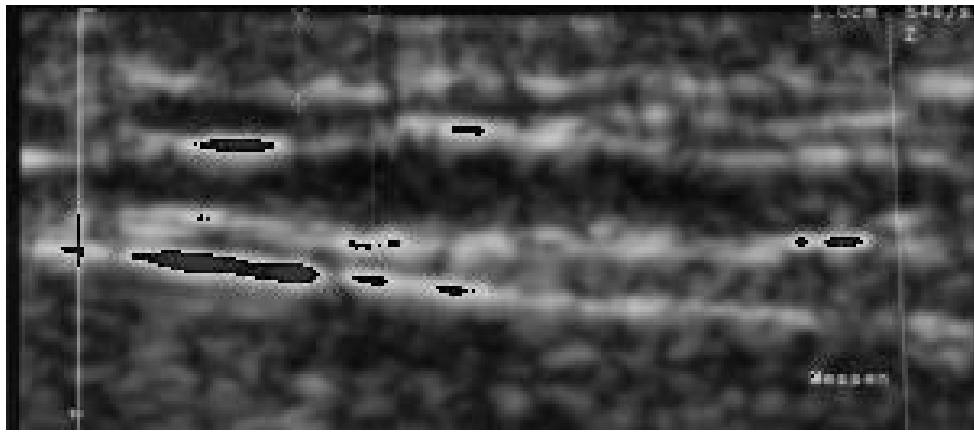


Abbildung 7-2: B-Modus-Darstellung der normalen Haut in der 12-MHz-B-Modus-Sonographie.

Wegen der geringen Dicke der Epidermis gelingt die Trennung von der Dermis nur sehr eingeschränkt. Da das Auflösungsvermögen frequenzabhängig ist, wäre für die B-Modus-Sonographie eine Schallwellenfrequenz von ca. 40 MHz optimal (102). Die Dermis und Epidermis (kürzere Meßstrecke von 1,1 mm in Abbildung 7-2 = Cutis) erscheinen im B-Bild als echoreiches und relativ homogenes Band. Die folgende Subkutis ist durch ihren Fettgehalt deutlich echoärmer (längere Meßstrecke von 2,9 mm in Abbildung 7-2 = Cutis + Subkutis). Die echoreichen Streifen innerhalb des Fettgewebes entsprechen bindegewebigen Septen. Die darunter gelegenen Streifen entsprechen der folgenden Faszie, an die sich die mittelgradig echogene Muskelschicht anschließt. Die subpapillären und subkutanen Gefäßplexus lassen sich nativ nicht suffizient abgrenzen (Abbildung 7-2.).

Abbildung 7-3 - Abbildung 7-5: Darstellung der normalen Haut mit kleinen Gefäßen in der nativen 12-MHz-Farbdopplersonographie (Abbildung 7-3: Frequenzmodus, Abbildung 7-4: Amplitudenmodus mit Dopplerspektrum, Abbildung 7-5: Frequenzmodus mit Dopplerspektrum). Die von Artefakten kaum zu unterscheidenden Farbpunkte werden durch die Ableitung eines pulsierenden Dopplerspektrums als arterielle Gefäße verifiziert.

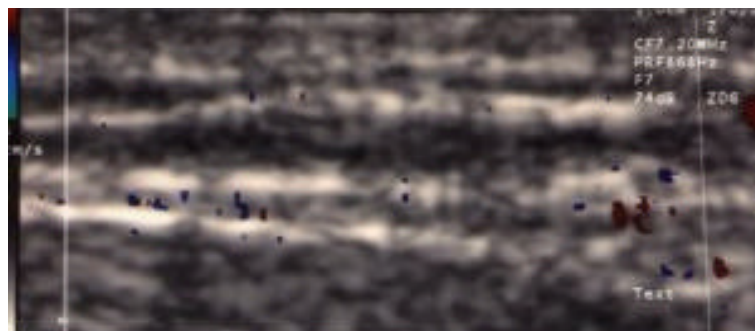


Abbildung 7-3

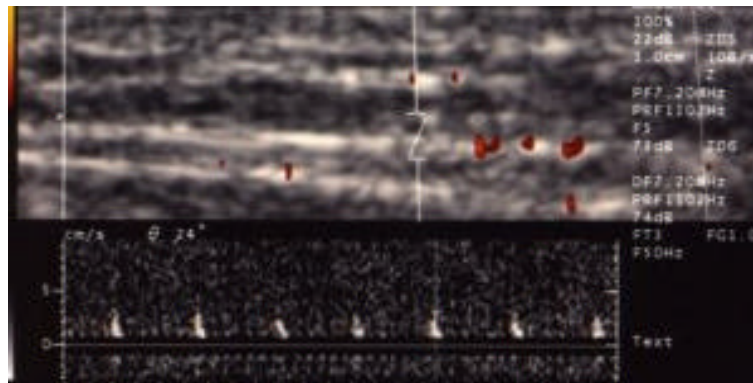


Abbildung 7-4

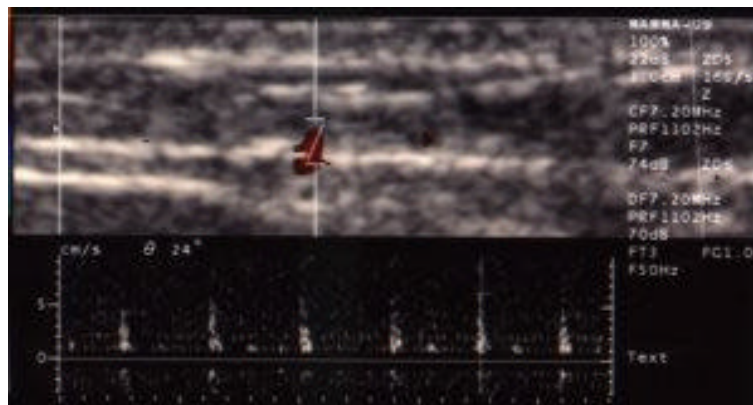


Abbildung 7-5

7.2 B-Modus-Sonographie von Hauttumoren

Tumoröse Läsionen zeigen sich im allgemeinen als die normale anatomische Anordnung der Hautschichten verändernde, meist echoärmere, mehr oder weniger scharf von der Umgebung abgegrenzte Strukturen, deren Binnenstruktur von vollkommen homogen bis gemischtechogen reichen kann. Der im allgemeinen als sehr sensitiv erachteten B-Modus-Sonographie von ca. 90 % steht die hinsichtlich der Dignitätseinschätzung unsichere Aussagekraft gegenüber. Die B-Modus-Sonographie wird daher insbesondere für die Darstellung der Größe, der Tiefenausdehnung, der Infiltration in Nachbargewebe und der Beziehung zu benachbarten Gefäßen empfohlen. Als Methode der Wahl wird das Verfahren in der Primärdiagnostik von Weichteiltumoren, der Rezidivevaluation und dem Ausschluß von Weichteilmetastasen angesehen.

7.3 Problemstellung

Für die Tumolvaskularisationsanalyse, die Differentialdiagnose und insbesondere die Dignitätseinschätzung von Raumforderungen ist die farbkodierte Duplexsonographie ein für den Patienten wenig belastendes, nicht invasives, flächendeckend verfügbares und preiswertes Verfahren (22,63,131,133,135,136,138,171). Auch die Haut wurde mittels B-Modus-Sonographie

teilweise mit 40-MHz-Schallsonden bereits analysiert, jedoch nicht mit befriedigenden farbdopplersonographischen Resultaten. Da sich bei sämtlichen bisher analysierten Tumoren und tumorähnlichen Läsionen anderer Körperregionen (131,135,136) stets neue Erkenntnisse hinsichtlich des Vaskularisationsmusters ergeben haben und da wegen der meist sehr niedrigen Gefäßdurchmesser in Hauttumoren eine suffiziente Darstellung ohne Kontrastmittelgabe bisher nur eingeschränkt möglich war, sollen in dieser Untersuchung dignitäts- und differentialdiagnosekorrelierte Vaskularisationskriterien erarbeitet werden. Auch die Änderung quantitativer Flußparameter nach Signalverstärkergabe und die diagnostische Wertigkeit von frequenz- (konventionelle Farbduplexsonographie) und amplitudenmodulierter (Powerdopplersonographie) farbkodierter Duplexsonographie sollen im Rahmen dieser Studie evaluiert werden. Zu diesem Themenkomplex sind bisher keine Untersuchungsergebnisse publiziert worden.

Alternativ zur Darstellung der Vaskularisation der Haut und ihrer Läsionen steht als ebenfalls nicht invasive Methode die Laser-Doppler-Flußmessung zur Verfügung, die erstmalig 1972 zur retinalen Blutflußmessung bei Kaninchen beschrieben wurde (128). 1974 wurden die ersten ebenfalls retinalen Flußuntersuchungen mittels dieses Verfahrens am Menschen durchgeführt (157). 1975 folgten Durchblutungsmessungen der Haut mit der Laser-Doppler-Flußmessung (153). Auch dieses Verfahren basiert auf dem Dopplereffekt. Monochromatisches emittiertes Licht erfährt bei der Reflektion an bewegten Körpern eine Frequenzänderung. Hughes et al. (76) vertritt die Meinung, daß beim Vergleich verschiedener Methoden zur nichtinvasiven Hauttumoruntersuchung sowohl Ultraschall- als auch Laserdoppleruntersuchung bei der qualitativen Hauttumordiagnostik nützlich sind. Gegenüber der Ultraschalldoppleruntersuchung weist die Laserdoppleruntersuchung eine geringere Eindringtiefe von nur 1,0 - 1,5 mm auf, so daß sie nur bei sehr oberflächlichen Läsionen eine Flußmessung ermöglicht (164). Desweiteren korreliert sie mit höheren Blutflüssen nicht vollständig linear (81). Allerdings ist die Laserdopplerflußmessung im oberflächlichen Bereich dem Ultraschalldopplerverfahren überlegen.

7.4 Patienten und Methodik

7.4.1 Patienten

Von Januar 1998 bis Dezember 1998 wurden prospektiv 75 Patienten (44 weiblich, 31 männlich) untersucht. Klinisch war bei allen Patienten mindestens ein Hauttumor unklarer Dignität diagnostiziert worden. Das mittlere Alter der Patienten lag bei $63,5 \pm 14,7$ Jahren (18 - 89 Jahre).

Ausgeschlossen von der Untersuchung wurden Patienten mit bekannter Galaktoseintoleranz, bestehender Gravidität und bekannten multiplen Allergien bzw. schwerem Asthma bronchiale.

Alle Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt über Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt, und es lag ihre schriftliche Einverständniserklärung mit der Untersuchungsdurchführung vor.

Die Ethikkommission der Charité, Campus Virchow, hatte dem Studienvorhaben als ethisch vertretbar zugestimmt.

7.4.2 Histologische Analyse

Als Referenz für die sonographischen Tumoranalysen wurden nach operativer Exstirpation der jeweiligen Raumforderung HE-Schnitte (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) des Tumorpräparates angefertigt. Die Angiosarkome wurden mittels Biopsieentnahme und histologischer Analyse gesichert. Bei bestimmten Raumforderungen (Hämatom, Mastopathieknoten, Lymphknoten, entzündliche Veränderung), wurde auf eine histologische Analyse verzichtet und eine Verlaufsbeobachtung über ca. ein halbes Jahr durchgeführt.

7.4.3 B-Modus-sonographische Analyse

Anhand des nativen B-Modus-Ultraschallbildes wurden der vertikale und horizontale Durchmesser des Tumors sowie seine Lokalisation innerhalb der Hautschichtung, die Tumorform, die Binnen- und Grenzechomorphologie sowie die Beziehung zu Nachbarstrukturen begutachtet.

7.4.3.1 Sonographische Tumorgößenbestimmung

Die Tumorgößenbestimmung wurde anhand des B-Modus-Nativbildes in der Schnittebene mit dem flächenmäßig größten Tumorquerschnitt vorgenommen. Nach Bestimmung des maximalen Längsdurchmessers wurde im 90°-Winkel zu diesem der maximale Querdurchmesser festgestellt. Bei unscharfer Tumorberandung wurde in die B-Modus-sonographische Tumorfläche die Grenzzone miteinbezogen, da diese als reaktiv oder infiltrativ in das Tumorgeschehen involviert angesehen werden mußte. Die Distanzmessung zwischen den Markierungspunkten im Monitorbild wurde durch die Gerätesoftware automatisch vorgenommen.

7.4.3.2 Sonographische Tumorlokalisation

Die Lokalisation des Tumors innerhalb der Haut wurde ebenfalls anhand des B-Bildes durchgeführt. Hierbei konnte in der Regel nur zwischen Cutis, Subkutis und Muskulatur unterschieden werden. Bei größeren, infiltrativ wachsenden Tumoren war teilweise die Differenzierung zwischen infiltrativem und stark verdrängendem Wachstum nur schwer möglich.

7.4.3.3 Sonographische Binnenechogenitäts- und -strukturanalyse

Zur Beurteilung des Binnenechos wurde folgende Bewertungsskala mit den Graden 0 - 4 erstellt,

wie sie bereits von Mehraein verwendet wurde (102):

Grad 0 = weitestgehend echofrei: Binnenechos kommen nicht zur Darstellung, so daß die Struktur der des bindegewebsfreien subkutanen Fettgewebes entspricht.

Grad 1 = echoarm: Vereinzelte diffuse oder lokalisierte, zahlenmäßig jedoch geringe Binnenechos lassen sich nachweisen, jedoch ist die Gesamtstruktur immer noch dem subkutanen Fettgewebe sehr ähnlich.

Grad 2 = mittelgradig echogen: Die Binnenechostruktur entspricht dem Mittelwert zwischen den Echogenitätsgraden 0 und 4. Es finden sich zahlreichere Binnenechos als bei Grad 1.

Grad 3 = echoreich: Die Binnenechozahl ist jetzt sehr zahlreich, so daß das Erscheinungsbild fast dem der normalen Cutis entspricht.

Grad 4 = echodicht: Der Binnenechostruktur entspricht nunmehr der normalen Cutis.

Desweiteren wurde subjektiv die Binnenstruktur der Kategorie "homogen" oder "inhomogen" zugeordnet.

7.4.3.4 Grenzechoanalyse

Zur Beurteilung der Abgrenzbarkeit der Raumforderung von der Umgebung wurde folgende Bewertungsskala verwendet:

0 = kein Grenzecho: Es läßt sich kein eindeutiges Grenzecho zwischen der Raumforderung und der Umgebung ausmachen. Es findet sich somit keine scharfe Grenzlinie, sondern eine unscharf berandete Grenzzone.

1 = partielles Grenzecho: Es besteht partiell eine scharfe Abgrenzbarkeit der. Raumforderung von der Umgebung, jedoch ist diese nicht an allen Stellen des Läsionsrandes nachweisbar.

2 = komplettes Grenzecho: Die Raumforderung ist an jeder oder nahezu jeder Stelle ihres Randes scharf und eindeutig von ihrer Umgebung abgrenzbar.

7.4.4 Spektraldopplersonographische Analyse

Aus dem Dopplersignal der Tumorgefäße wurden die maximale systolische, die minimale diastolische sowie die durchschnittliche Dopplerfrequenzverschiebung bzw. die durch die Gerätesoftware aus diesen Daten errechneten, winkeltkorrigierten Blutflußgeschwindigkeiten bestimmt und miteinander verglichen.

Desweiteren wurden jeweils die Pulsatilitäts- (PI) und Widerstandsindizes (RI) sowie die Quotienten aus systolischer und diastolischer Blutflußgeschwindigkeit errechnet und miteinander verglichen.

Sämtliche Werte wurden, soweit möglich, sowohl vor als auch nach Levovistapplikation gewonnen.

7.4.5 Farbdopplersonographische Analyse

Aus dem farbkodierten duplexsonographischen Bild wurden jeweils die Anzahl der erkennbaren Tumorgefäße im eingestellten zweidimensionalen Schnittbild und der prozentuale Flächenanteil der Gefäße an der Gesamttumorquerschnittsfläche bestimmt. Zu diesem Zweck wurde jeweils nach intensiver Durchmusterung des gesamten Tumors mittels der nativen frequenz- und amplitudenkodierten Farbduplexsonographie eine Schnittebene gewählt, die den größten Farbanteil aufwies. Diese wurde auch nach Signalverstärkerapplikation beibehalten.

Die sonographisch erkennbare Tumorgefäßzahl wurde anhand folgender Bewertungsskala beurteilt:

0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Zur Bestimmung des prozentualen Flächenanteils der Gefäße an der Gesamttumorquerschnittsfläche wurde das jeweilige Ultraschallbild mittels eines Flachbettscanners in einen Personalcomputer eingescannt. Anschließend wurde es mit Hilfe des EDV-Programmes "Aldus Photo Styler®" in folgender Weise bearbeitet und analysiert (erläuternde Abbildungen s. Kap. 6.2.10.4):

1. Zunächst wurde der Tumor mittels eines Cursors umfahren und der tumorumgebende Hintergrund mit einer Farbe überblendet, die nicht zur Farbkodierung im Ultraschallbild verwendet wurde.
2. Der Tumor selbst wurde in ein 16-Farben-Bild umgewandelt, wobei alle Grautöne in "weiß" umdefiniert wurden.
3. Die die Gefäße definierenden Farben wurden in "schwarz" umdefiniert.
4. Hieraus ergab sich ein 8-Bit-Graustufenbild mit 3 Tönen (schwarz = farbdopplersonographisch erkennbare intratumoröse Gefäße, weiß = farbdopplersonographisch extravaskuläres intratumoröses Gewebe, grau = farbdopplersonographisch extratumoröses Gewebe).
5. Mit Hilfe eines eigens hierfür entwickelten MS-DOS-Programmes konnten die der Graustufe "schwarz" zuzuordnenden Pixel im vollständig nachbearbeiteten Bild ins Verhältnis zu den weiß verbliebenen, kein Dopplersignal gebenden, also nicht Gefäßen zuzuordnenden, jedoch ebenfalls innerhalb der Tumorumrandung gelegenen Pixel gesetzt werden. Aus diesem errechneten Quotienten ergab sich

bei Multiplikation mit dem Faktor 100 der prozentuale Gefäßflächenanteil am Gesamtumorquerschnitt.

7.4.6 Untersuchungsablauf

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten in die Untersuchung wurde der Patient auf einer Untersuchungsfläche in subjektiv möglichst angenehmer Position gelagert, so daß seine Position während der gesamten Untersuchungszeit möglichst unverändert beibehalten werden konnte. Daher wurde auch bereits unmittelbar im Anschluß an die Lagerung vor Untersuchungsbeginn ein peripher-venöser Zugang am Arm angelegt für die Injektion des Signalverstärkers.

Für die sonographischen Untersuchungen wurde ein Ultraschallgerät des Typs Sonoline Elegra^R (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) ein Linear-Array-Schallkopf des Typs 10.0 MHz L 25 verwendet, dessen Frequenzvariabilität eine Erhöhung der Schallfrequenz auf maximal 12.00 MHz zuließ, die für die hier beschriebenen Untersuchungen eingesetzt wurde. Die Bilddokumentation erfolgte über ein Farbbilddokumentationssystem des Typs Kodak.Digital Science Medical Color Imager 2000 bzw. zunächst auf einer Magnetic Optical Disk.

Zunächst wurde die sonographische Untersuchung ohne Gabe von Kontrastmittel im B-Modus begonnen und die Läsion nach den oben beschriebenen Kriterien begutachtet. Anschließend erfolgte die Untersuchung im nativen frequenzmodulierten farbkodierten Dopplermodus sowie im Duplexmodus mit Ableitung von Spektraldopplerkurven aus pulsierenden intratumorösen Farbpixeln, die sich bei Prüfung mittels Spektraldoppler als arterielle Gefäße erwiesen hatten. Konnten nativ keine intratumorösen Gefäße erkannt werden, wurden Gefäße der Tumorrandzone bzw. ansonsten unmittelbar peritumoröse, zum Tumor führende Gefäße analysiert. Die Pulsrepetitionsfrequenz und die Verstärkung der Farbdopplersonographie wurden auf den gerätetechnisch sensitivsten Level eingestellt, soweit keine übermäßigen Farbartefakte auftraten. Anschließend wurde die Verstärkung derartig heruntergeregelt, daß ebenfalls gerade Farbartefakte weitgehend vermieden wurden. Fanden sich keine intratumorösen Gefäße, wurde die Verstärkung bei minimal möglicher Pulsrepetitionsfrequenz kontinuierlich so lange gesteigert, bis zahlreiche Blitzartefakte auftraten.

Anschließend an die frequenzmodulierte Untersuchung erfolgte der Wechsel in den Amplitudenmodus (Powerdopplersonographie) ohne Änderung der sonstigen Parameter. Wiederum wurde die Verstärkung derartig reguliert, daß Farbartefakte möglichst gering gehalten wurden, ohne Informationen über Gefäßverläufe zu verlieren. Auch in diesem Falle erfolgte eine kontinuierliche Verstärkungsanhebung, wenn keine intratumorösen Gefäße auffindbar waren, bis zur Darstellung konfluierender zahlreicher Farbbilzarterfakte. Die Unterscheidung zwischen Gefäßen entsprechenden, pulsierenden Farbpixeln und Farbartefakten erfolgte jeweils durch längere Beobachtung der Konstanz der Farbpulsation und durch Ableitung einer Spektraldopplerkurve, so daß gleichzeitig eine Unterscheidung zwischen arteriellen und venösen Gefäßen möglich war. In der Regel mußte nach dem Wechsel zur Powerdopplersonographie wegen zunehmender Farbartefakte eine Verstärkungsreduktion gegenüber dem frequenzkodierten Modus vorgenommen werden.

Nach Durchführung der nativen Untersuchungen wurden 4,0 g Levovist in einem Volumen von 10,0 bis 13,3 ml Aqua ad injectabilia aufgeschüttelt und nach einer 1,5- bis 2-minütigen Ruhezeit als intravenöse Bolusinjektion per Hand in eine Kubitalvene über einen zuvor angelegten venösen Zugang appliziert. Der maximale Abstand zwischen der Injektion des Signalverstärkers und dem Abschluß der signalverstärkten Ultraschalluntersuchung betrug ca. 6 Minuten, da nur innerhalb dieser Zeitspanne wegen der Halbwertszeit des Kontrastmittels eine optimale Signalverstärkung

vorlag. Es wurden nunmehr an den gleichen Tumorgefäßen wie in der Nativuntersuchung nach artefaktarmer Einstellung der Farbsensitivität (in der Regel Verstärkungsreduktion erforderlich) Spektraldopplerkurven abgeleitet und mittels der Gerätesoftware die quantitativen Flußparameter bestimmt. Fanden sich weniger als drei Tumorgefäße in der Nativuntersuchung, wurden Mehrfachableitungen aus dem gleichen Gefäß durchgeführt, so daß je Tumor mindestens drei Spektraldoppleranalysen vorlagen, soweit überhaupt Gefäße nachweisbar waren.

7.4.7 Statistische Analyse

Es handelte sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine Anwendungsbeobachtung zur Schätzung der Sensitivität aus einer zu erhebenden Stichprobe. In dieser Studie wurde die Korrelation zwischen verschiedenen Vaskularisationsparametern vor und nach Signalverstärkerapplikation und der Dignität und Art des Prozesses geprüft. Die aus der Literatur bekannten Vorteile der kontrastverstärkten Vaskularisationsanalyse, die jedoch bei Hauttumoren noch nicht ausreichend evaluiert waren, ließen auch hier diagnostische Vorteile für den Patienten erhoffen.

Als primärer Endpunkt der Studie war die möglichst genaue Schätzung der Sensitivität aus einer diesbezüglichen 2 x 2-Tafel

	Erkrankung vorhanden	Erkrankung nicht vorhanden
Test positiv	richtig positiv (RP)	falsch positiv (FP)
Test negativ	falsch negativ (FN)	richtig negativ (RN)

gemäß Sensitivität = $RP/(RP + FN)$, bei Kontrolle der Spezifität = $RN/(RN + FP)$ und der positiven und negativen Prädiktivität [pos.Präd = $RP/(RP + FP)$ bzw. neg. Präd = $RN/(RN + FN)$] vorgesehen.

Der Fehler 1. Art α wurde mit 5 % festgelegt, der Fehler 2. Art β sollte höchstens 20 % oder niedriger betragen. Damit betrug die Power ($1 - \beta$) mindestens 80 %. Da nur die tatsächlich diagnostizierten Patienten in der Studie erfaßt wurden, brauchte eine Drop-Out-Rate nicht berücksichtigt zu werden. Auf der Grundlage dieser Kenngrößen wurde die Fallzahlplanung durchgeführt.

Alle Zielgrößen wurden zunächst exploratorisch untersucht und deskriptiv ausgewertet. Die Auswertung des primären Endpunktes, die Schätzung der Sensitivität, ergab sich aus den Daten der oben angegebenen 2 x 2-Tafel. Zur Auswertung weiterer sekundärer Endpunkte wurden je nach Verteilungstyp der Beobachtungswerte der χ^2 -Test bzw. parametrische oder nichtparametrische Rangsummen- oder Mittelvergleiche zur Auswertung herangezogen. Die dazu verwendeten statistischen Tests sind im explorativen Sinne zu verwenden, d.h. die gewählten Irrtumswahrscheinlichkeiten verstehen sich nicht konfirmativ. Für die Berechnung der Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern und der Signifikanzniveau wurde das Softwareprogramm SPSS für Windows 95 / NT Version 8.01 verwendet. Die Signifikanzniveaus der Korrelationen wurden nach Pearson bestimmt. Die paarigen Parameter (z. B. sowohl vor als auch nach Signalverstärkergabe gemessenen Werte) wurden bezüglich der Signifikanz des Unterschiedes ihrer Verteilung bzw. Rangsummen mittels des Wilcoxontests beurteilt.

7.5 Ergebnisse

7.5.1 Histologische Ergebnisse

Bei den 75 untersuchten Patienten mit 88 tumorsuspekten Läsionen unsicherer Dignität wurden histopathologisch folgende Diagnosen gestellt:

1. Maligne Raumforderungen (n = 50):

- 24 primäre Basaliome
- 6 Basaliomrezidive
- 7 primäre Plattenepithelkarzinome
- 3 Plattenepithelkarzinomrezidive
- 4 kutane Metastasen von Plattenepithelkarzinomen
- 2 Angiosarkome
- 1 malignes Melanom
- 1 Talgdrüsenkarzinom
- 1 Carcinoma in situ (epithelial)
- 1 kutane Metastase eines Schilddrüsenkarzinoms

2. Benigne Raumforderungen (n = 33):

- 3 Naevuszellnaevi
- 2 Lipome
- 2 Abszesse
- 2 Hämangiome
- 1 Hämatom
- 6 Verrucae seborrhoicae
- 1 Verruca plana
- 1 Histiozytom
- 3 Entzündungen
- 1 senile Hyperkeratose
- 11 nicht näher spezifizierte benigne Läsionen (klinische Diagnosen: 9 Verrucae seborrhoicae und 2 Verrucae planae)

Desweiteren wurden zwei metastatisch befallene Lymphknoten, zwei benigne reaktiv-entzündliche Lymphknoten sowie ein Mastopathieknoten, bei denen klinisch der Verdacht auf eine subkutane Raumforderung bestand, analysiert. Da es sich jedoch nicht um Läsionen der Haut oder ihrer Anhangsgebilde handelte, wurden diese Raumforderungen in der weiteren statistischen Analyse dieser Studie nicht berücksichtigt.

Zum Zeitpunkt der sonographischen Untersuchung waren die histologischen Diagnosen dem

Untersucher nicht bekannt, da noch keine Proben analysiert worden waren. Eine Palpation und Inspektion des betroffenen Hautareals ließ sich zwangsläufig im Rahmen der sonographischen Untersuchung nicht vermeiden. Der die Anamneseerhebung und primär die körperliche Untersuchung durchführende Arzt war an der sonographischen Untersuchung nicht beteiligt.

7.5.2 Tumorgroße

Der vertikale Tumordurchmesser lag zwischen 1,4 mm und 23,2 mm, wobei dieser bei den malignen Tumoren im Durchschnitt größer als bei den benignen Tumoren war. Da die Tumoren in nahezu allen Fällen auch die Hautoberfläche involvierten und bereits inspektorisch erkennbar waren, entsprach die vertikale Tumorausdehnung in der Regel der maximalen Eindringtiefe des Tumors. Der maximale Querdurchmesser der Tumoren bewegte sich zwischen 2,2 mm und ca. 12 cm. Ein Basaliom, zwei Hämangiome und beide Angiosarkome konnten wegen ihrer erheblichen Ausdehnung im Bildfeld der Schallsonde nicht vollständig erfaßt werden, da ihr Durchmesser über 6 cm betrug.

Der maximale Vertikaldurchmesser der benignen Tumoren betrug 1,4 mm bis 15,8 mm, im Mittel 5,9 mm, der maximale Querdurchmesser 2,2 mm bis 45,4 mm bei den im Bildfeld erfaßbaren bzw. ca. 10 cm bei einem der o.g. größeren Hämangiome, im Mittel 13,0 mm. Die malignen Tumoren durchmaßen vertikal zwischen 2,1 mm und 33,1 mm, im Mittel 8,1 mm, und horizontal zwischen 3,0 mm und 51,7 mm bzw. ca. 12 cm bei einem der o.g. im Schallfeld nicht vollständig erfaßbaren Angiosarkome, im Mittel 18,9 mm.

7.5.3 Tumorlokalisation

75 der 83 untersuchten und in die statistische Auswertung aufgenommenen Raumforderungen waren im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. Die Abbildung 7-6 zeigt die in dieser Studie verwendete Einteilung der Regionen im Kopf-Hals-Bereich. In Tabelle 7-1 sind auch die übrigen, nicht im Kopf-Hals-Bereich lokalisierten Regionen aufgeführt. Einige Tumoren erfaßten mehrere Regionen, so daß hier Lokalisationen mehrfach berücksichtigt wurde.

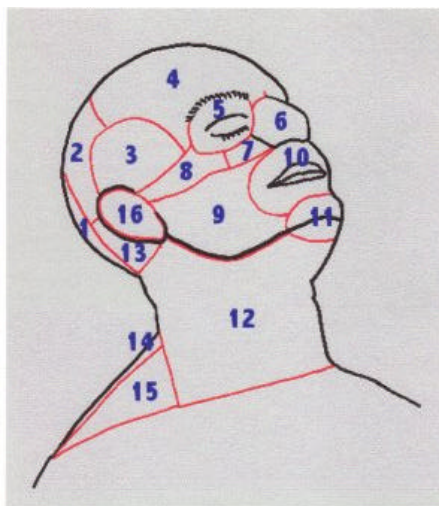


Abbildung 7-6: Einteilung der Kopf-Hals-Regionen.

Lokalisation der Läsionen	Anzahl der Läsionen
01. Regio occipitalis	4
02. Regio parietalis	0
03. Regio temporalis	4
04. Regio frontalis	5
05. Regio orbitalis	14
06. Regio nasalis	14
07. Regio infraorbitalis	5
08. Regio zygomatica	5
09. Regio buccalis	9
10. Regio oralis	4
11. Regio mentalis	4
12. Regio cervicalis	5
13. Regio retroauricularis	0
14. Regio nuchalis	2
15. Regio supraclavicularis	3
16. Auricula	2
17. Regio femoralis	1
18. Thoraxwand	1
19. Regio paravertebralis	3
20. Regio spinae iliaca anterioris superioris	1
21. Handrücken/Finger	1
22. Regio axillaris	1

Tabelle 7-1: Lokalisation der Tumoren

7.5.4 Tumorbinnenstruktur

Die Tumorbinnenstruktur wurde gemäß der Graduierung in Kapitel 7.4.3.3 beurteilt. Hierbei ließen sich weder hinsichtlich der Dignität noch der exakten histologischen Diagnose korrekte Einschätzungen vornehmen bzw. signifikante Unterschiede feststellen (Wilcoxon- bzw. χ^2 -Test, $p > 0,05$).

Von den 33 benignen Tumoren waren 24 (73 %) dem Grad 2 mit einer mittleren Echogenität zuzuordnen. Bei vier Tumoren (12 %) wurde eine Echogenität des Grades 1 (echoarm), bei fünf (15 %) des Grades 3 (echoreich) beobachtet. 16 Tumoren (48 %) zeigten ein weitgehend

homogenes Binnenecho, während die anderen 17 (52 %) inhomogen imponierten.

Die 48 malignen Tumoren wiesen in 31 Fällen (62 %) eine mittlere (Grad 2), in 14 Fällen (28 %) eine verminderte (Grad 1) und in vier Fällen (8 %) eine vermehrte (Grad 3) Echogenität auf. Ein Basaliom (2 %) wurde dem Grad 4 zugeordnet. 16 Tumoren (32 %) erschienen relativ homogen, 34 (68 %) dagegen inhomogen. Auffällig war, daß die Inhomogenität bei den malignen Tumoren häufig wesentlich ausgeprägter als bei den benignen war.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Maligne Tumoren (n = 50)	0 (0 %)	14 (28 %)	31 (62 %)	4 (8 %)	1 (2 %)
Primäre Basaliome (n = 24)	0	5	16	2	1
Basaliomrezidive (n = 6)	0	2	3	1	0
Primäre Platten- epithelkarzinome (n = 7)	0	2	5	0	0
Plattenepithel- karzinomrezidive (n = 3)	0	0	2	1	0
Kutane Plattenepithel- karzinommetastasen (n = 4)	0	3	1	0	0
Angiosarkome (n = 2)	0	1	1	0	0
Malignes Melanom (n = 1)	0	0	1	0	0
Talgdrüsenkarzinom (n = 1)	0	1	0	0	0
Carcinoma in situ (n = 1)	0	0	1	0	0
Kutane Schilddrüsen- karzinommetastase (n = 1)	0	0	1	0	0

Tabelle 7-2: Binnenechogenität der Tumoren in der B-Modus-Sonographie .(Maligne Raumforderungen)

Grad 0 = weitestgehend echofrei: Binnenechos kommen nicht zur Darstellung, so daß die Struktur der des bindegewebsfreien subkutanen Fettgewebes entspricht.

Grad 1 = echoarm: Vereinzelte diffuse oder lokalisierte, zahlenmäßig jedoch geringe Binnenechos lassen sich nachweisen, jedoch ist die Gesamtstruktur immer noch dem subkutanen Fettgewebe sehr ähnlich.

Grad 2 = mittelgradig echogen: Die Binnenechostruktur entspricht dem Mittelwert zwischen den Echogenitätsgraden 0 und 4. Es finden sich zahlreichere Binnenechos als bei Grad 1.

Grad 3 = echoreich: Die Binnenechozahl ist jetzt sehr zahlreich, so daß das Erscheinungsbild fast dem der normalen Cutis entspricht.

Grad 4 = echodicht: Der Binnenechostruktur entspricht nunmehr der normalen Cutis.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Benigne Tumoren (n = 33)	0 (0 %)	4 (12 %)	24 (73 %)	5 (15 %)	0 (0 %)
Naevuszellnaevi (n = 3)	0	0	3	0	0
Lipome (n = 2)	0	1	1	0	0
Abszesse (n = 2)	0	1	1	0	0
Hämangiome (n = 2)	0	0	2	0	0
Hämatom (n = 1)	0	0	1	0	0
Verrucae seborrhoicae (n = 6)	0	1	4	1	0
Verruca plana (n = 1)	0	0	1	0	0
Histiozytom (n = 1)	0	0	1	0	0
Entzündungen (n = 3)	0	0	3	0	0
Senile Hyperkeratose (n = 1)	0	0	0	1	0
Sonstige benigne Läsionen (n = 11)	0	1	7	3	0
Sämtliche Raumforderungen (n = 83)	0 (0 %)	18 (22 %)	55 (66 %)	9 (11 %)	1 (1 %)

Tabelle 7-3: Binnenechogenität der Tumoren in der B-Modus-Sonographie

Grad 0 = weitestgehend echofrei: Binnenechos kommen nicht zur Darstellung, so daß die Struktur der des bindegewebsfreien subkutanen Fettgewebes entspricht.

Grad 1 = echoarm: Vereinzelte diffuse oder lokalisierte, zahlenmäßig jedoch geringe Binnenechos lassen sich nachweisen, jedoch ist die Gesamtstruktur immer noch dem subkutanen Fettgewebe sehr ähnlich.

Grad 2 = mittelgradig echogen: Die Binnenechostruktur entspricht dem Mittelwert zwischen den Echogenitätsgraden 0 und 4. Es finden sich zahlreichere Binnenechos als bei Grad 1.

Grad 3 = echoreich: Die Binnenechozahl ist jetzt sehr zahlreich, so daß das Erscheinungsbild fast dem der normalen Cutis entspricht.

Grad 4 = echodicht: Der Binnenechostruktur entspricht nunmehr der normalen Cutis.

7.5.5 Tumorabgrenzung

Die 31 im Schallfenster voll erfaßbaren **benignen Tumoren** waren in sieben Fällen (23 %) ohne eindeutiges Grenzecho (Grad 0 gemäß Kapitel 7.4.3.4). In 22 Fällen (71 %) waren sie partiell (Grad 1), in zwei Fällen (6 %) vollständig oder nahezu vollständig (Grad 2) vom umgebenden Gewebe scharf abgrenzbar. Insbesondere die beiden Abszesse waren eindeutig vom umgebenden Gewebe abgrenzbar.

Die Abgrenzung der 47 sonographisch voll erfaßbaren **malignen Tumoren** zum umgebenden Gewebe war bei elf (23 %) an nahezu keiner Stelle scharf (Grad 0). 29 Tumoren (62 %) zeigten ein zumindest partiell eindeutig erkennbares Grenzecho (Grad 1), während bei sieben Tumoren (15 %) ein vollständiges Grenzecho (Grad 2) vorlag. Insbesondere die zehn nicht metastatischen Plattenepithelkarzinome (7 Primärtumoren, 3 Lokalrezidive) zeigten in keinem Fall ein Grenzecho des Grades 2.

Ein signifikanter Unterschied zwischen malignen und benignen Raumforderungen ergab sich nicht, so daß dieses Kriterium für die Dignitätseinschätzung bzw. differentialdiagnostische Zuordnung nicht geeignet erscheint (Wilcoxon- bzw. χ^2 -Test, $p > 0,05$).

	Grad 0	Grad 1	Grad 2
Maligne Tumoren (n = 50)	13 (26 %)	30 (60 %)	7 (14 %)
Primäre Basaliome (n = 24)	3	18	3
Basaliomrezidive (n = 6)	5	1	0
Primäre Platten- epithelkarzinome (n = 7)	0	7	0
Plattenepithel- karzinomrezidive (n = 3)	2	1	0
Kutane Plattenepithel- karzinommetastasen (n = 4)	0	2	2
Angiosarkome (n = 2)	2	0	0
Malignes Melanom (n = 1)	0	1	0
Talgdrüsenkarzinom (n = 1)	0	0	1
Carcinoma in situ (n = 1)	1	0	0
Kutane Schilddrüsen- karzinommetastase (n = 1)	0	0	1

Tabelle 7-4: Abgrenzbarkeit der Tumoren vom umgebenden Gewebe in der B-Modus-Sonographie (Maligne Raumforderungen)

Grad 0 = kein Grenzecho: Es lässt sich kein eindeutiges Grenzecho zwischen der Raumforderung und der Umgebung ausmachen. Es findet sich somit keine scharfe Grenzlinie, sondern eine unscharf berandete Grenzzone.

Grad 1 = partielles Grenzecho: Es besteht partiell eine scharfe Abgrenzbarkeit der. Raumforderung von der Umgebung, jedoch ist diese nicht an allen Stellen des Läsionsrandes nachweisbar.

Grad 2 = komplettes Grenzecho: Die Raumforderung ist an jeder oder nahezu jeder Stelle ihres Randes scharf und eindeutig von ihrer Umgebung abgrenzbar.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2
Benigne Tumoren (n = 33)	8 (24 %)	23 (70 %)	2 (6 %)
Naevuszellnaevi (n = 3)	1	2	0
Lipome (n = 2)	0	2	0
Abszesse (n = 2)	0	0	2
Hämangiome (n = 2)	1	1	0
Hämatom (n = 1)	0	1	0
Verrucae seborrhoicae (n = 6)	2	4	0
Verruca plana (n = 1)	0	1	0
Histiozytom (n = 1)	0	1	0
Entzündungen (n = 3)	3	0	0
Senile Hyperkeratose (n = 1)	1	0	0
Sonstige benigne Läsionen (n = 11)	0	11	0
Sämtliche Raum- forderungen (n = 83)	21 (25 %)	53 (64 %)	9 (11 %)

Tabelle 7-5: Abgrenzbarkeit der Tumoren vom umgebenden Gewebe in der B-Modus-Sonographie (Benigne Raumforderungen)

Grad 0 = kein Grenzecho: Es lässt sich kein eindeutiges Grenzecho zwischen der Raumforderung und der Umgebung ausmachen. Es findet sich somit keine scharfe Grenzlinie, sondern eine unscharf berandete Grenzzone.

Grad 1 = partielles Grenzecho: Es besteht partiell eine scharfe Abgrenzbarkeit der Raumforderung von der Umgebung, jedoch ist diese nicht an allen Stellen des Läsionsrandes nachweisbar.

Grad 2 = komplettes Grenzecho: Die Raumforderung ist an jeder oder nahezu jeder Stelle ihres Randes scharf und eindeutig von ihrer Umgebung abgrenzbar.

7.5.6 Dopplerspektrum

Die mit Hilfe der Software des Ultraschallgerätes ermittelten Spektraldopplerparameter unterteilen sich in winkelabhängige und winkelunabhängige Werte. Dieser Winkel zwischen Blutflußrichtung und Dopplerschallstrahl wurde nach qualitativ-optischer Abschätzung des Gefäßverlaufes mittels eines Cursors manuell vom Untersucher eingestellt (Winkelkorrektur). Da insbesondere bei kleinen, gewunden verlaufenden oder nur kurzstreckig erkennbaren Gefäßen eine exakte Winkelkorrektur schwierig und nicht in jedem Fall eindeutig war, sind die winkelabhängigen Flußparameter wie die maximale systolische, die minimale diastolische und die mittlere Flußgeschwindigkeit artefaktanfälliger als die winkelunabhängigen Parameter wie Widerstands- und Pulsatilitätsindizes sowie der Quotient aus maximaler systolischer und minimaler diastolischer Flußgeschwindigkeit. Eine wesentliche Ursache dieser Ungenauigkeit bei der Winkelbestimmung liegt u.a. in der Dreidimensionalität des Gefäßverlaufes im Vergleich zur Zweidimensionalität des bildgebenden Verfahrens. Desweiteren ist zu berücksichtigen, daß aufgrund des Gefäßreichtums nach im Vergleich zur Gefäßarmut vor Signalverstärkergabe und durch Patientenbewegungen eine exakte Wiedereinstellung des nativ analysierten Gefäßabschnitts nach Levovistgabe teilweise unmöglich war. Es wurden daher aus den gewonnenen Meßparametern innerhalb jedes Tumors Mittelwerte errechnet und diese für die vergleichende Analyse verwendet. Bei fehlenden nativ erkennbaren intratumorösen Gefäßen wurden Tumorrandzonengefäße beurteilt, die nach Signalverstärkergabe ebenfalls analysiert wurden. Dieses Verfahren mußte insbesondere bei den gefäßarmen benignen Tumoren häufiger angewandt werden. Analysiert wurden insgesamt 379 intratumoröse Gefäße bei malignen sowie 60 intratumoröse und 41 peritumoröse Gefäße bei benignen Raumforderungen.

Die Ergebnisse der Spektraldoppleranalyse sind den Tabelle 7-6 und Tabelle 7-7 zu entnehmen.

	PS vor Levovist- gabe	PS nach Levovist- gabe	ED vor Levovist- gabe	ED nach Levovist- gabe	TAV vor Levovist- gabe	TAV nach Levovist- gabe
Maligne Tumoren, intra-tumoröse Gefäße	15,83 ± 8,52 (2,6 - 58,7) n = 116	16,88 ± 9,18 (3,8 - 61,0) n = 263	3,43 ± 2,31 (0,4 - 21,6) n = 116	4,05 ± 2,70 (0 - 17,0) n = 263	7,67 ± 4,57 (1,0 - 38,0) n = 116	8,83 ± 5,15 (0,7 - 35,7) n = 263
Benigne Tumoren, intra-tumoröse Gefäße	15,99 ± 4,80 (8,3 - 31,7) n = 19	15,90 ± 7,70 (3,8 - 53,0) n = 41	4,45 ± 1,92 (0,2 - 9,6) n = 19	4,02 ± 2,37 (0 - 13,9) n = 41	8,94 ± 3,25 (4,0 - 18,3) n = 19	8,65 ± 4,56 (2,6 - 30,4) n = 41
Benigne Tumoren, peri-tumoröse Gefäße	12,47 ± 5,72 (3,6 - 38,6) n = 23	11,39 ± 5,69 (4,0 - 34,9) n = 18	2,36 ± 1,70 (0 - 7,0) n = 23	1,98 ± 1,13 (0,4 - 5,3) n = 18	5,44 ± 2,54 (1,4 - 18,0) n = 23	5,47 ± 2,90 (1,70 - 15,5) n = 18

Tabelle 7-6: Winkelabhängige Dopplerparameter Mittelwerte + Standardabweichungen, Minimalwerte - Maximalwerte)

PS = Maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit in cm/s

ED = Minimale diastolische Strömungsgeschwindigkeit in cm/s

TAV = Mittlere Strömungsgeschwindigkeit in cm/s

	PI vor Levovist- gabe	PI nach Levovist- gabe	RI vor Levovist- gabe	RI nach Levovist- gabe	PS/ED vor Levovist- gabe	PS/ED n. Levovist- gabe
Maligne Tumoren, intra-tumoröse Gefäße	1,83 ± 0,72 (0,57 - 14,36) n = 116	1,64 ± 0,59 (0,44 - 10,5) n = 263	0,75 ± 0,08 (0,42 - 0,97) n = 116	0,73 ± 0,11 (0,33 - 1,00) n = 263	6,12 ± 3,68 (1,7 - 32,0) n = 116	5,93 ± 3,45 (0,65 - 55,3) n = 263
Benigne Tumoren, intra-tumoröse Gefäße	1,41 ± 0,37 (0,89 - 2,93) n = 19	1,33 ± 0,39 (0,60 - 2,73) n = 41	0,72 ± 0,08 (0,58 - 0,98) n = 19	0,71 ± 0,11 (0,42 - 1,00) n = 41	7,06 ± 6,45 (2,4 - 58,5) n = 19	4,15 ± 1,78 (1,8 - 15,5) n = 41
Benigne Tumoren, peri-tumoröse Gefäße	2,30 ± 1,05 (0,62 - 7,13) n = 23	1,79 ± 0,35 (1,12 - 2,33) n = 18	0,81 ± 0,12 (0,47 - 1,00) n = 23	0,82 ± 0,07 (0,69 - 0,96) n = 18	8,07 ± 5,03 (1,9 - 26,4) n = 23	7,29 ± 3,30 (3,3 - 23,8) n = 18

Tabelle 7-7: Winkelunabhängige Dopplerparameter (Mittelwerte + Standardabweichungen, Minimalwerte - Maximalwerte)

PI = Pulsatilitätsindex

RI = Widerstandsindex

PS/ED = Quotient aus maximaler systolischer und minimaler diastolischer Strömungs-
geschwindigkeit

Wie den vorstehenden Tabellen zu entnehmen ist, zeigte sich hinsichtlich der durchschnittlichen enddiastolischen Blutflußgeschwindigkeit (ED) zwischen der nativen und der signalverstärkten Meßreihe bei den malignen Tumoren eine Erhöhung der Werte um 18,1 % (nativ: ED = 3,43 ± 2,31 cm/s, signalverstärkt: ED = 4,05 ± 2,70 cm/s). Die gemessene maximale systolische Flußgeschwindigkeit (PS) war nach Signalverstärkergabe im Mittel um 6,6 % höher als nativ (nativ: PS = 15,83 ± 8,52 cm/s, signalverstärkt: PS = 16,88 ± 9,18 cm/s). Infolgedessen erhöhte sich auch die gemessene mittlere Blutflußgeschwindigkeit (TAV) nach Signalverstärkerapplikation um durchschnittlich 15,1 % (nativ: TAV = 7,67 ± 4,57 cm/s, signalverstärkt: TAV = 8,83 ± 5,15 cm/s). Bei den benignen Tumoren wurde eine Abnahme der maximalen systolischen Flußgeschwindigkeit um 0,6 %, der enddiastolischen Flußgeschwindigkeit um 9,7 % und der mittleren Flußgeschwindigkeit um 3,2 % nach Levovistinjektion beobachtet. Ein signifikanter Unterschied zwischen benignen und malignen Raumforderungen fand sich nicht aufgrund der erheblichen Wertestreuung und des deutlichen Überlappungsbereiches (p > 0,05, Wilcoxonstest für verbundene Stichproben).

Bei den winkelunabhängigen Parametern der malignen Tumoren ließ sich keine einheitliche Tendenz nach Signalverstärkerinjektion beobachten. Der Pulsatilitätsindex (PI) sank nach Signalverstärkergabe um 10,4 % (nativ: $PI = 1,83 \pm 0,72$, signalverstärkt: $PI = 1,64 \pm 0,59$), während der Widerstandsindex (RI) mit einer Abnahme um 2,7 % nahezu konstant blieb (nativ: $RI = 0,75 \pm 0,08$, signalverstärkt: $RI = 0,73 \pm 0,11$). Die Relation zwischen maximaler systolischer und minimaler enddiastolischer Flußgeschwindigkeit erniedrigte sich nach Signalverstärkergabe um 3,1 % (nativ: $PS/ED = 6,12 \pm 3,68$, signalverstärkt: $PS/ED = 5,93 \pm 3,45$). Bei den benignen Tumoren sanken die Werte durchschnittlich um 5,7 % (PI), 1,4 % (RI) bzw. 41,2 % (PS/ED). Dignitätsspezifische Faktoren ließen sich auch hierbei nicht evaluieren ($p > 0,05$, Wilcoxon-test für verbundene Stichproben).

7.5.7 Intratumoröse Vaskularisationsanalyse

7.5.7.1 Tumorgefäßzahl

Bei den **benignen Tumoren** konnte in 21 von 33 Fällen (63,6 %) weder vor noch nach Gabe des Signalverstärkers Levovist eine intratumoröse Vaskularisation, die sicher von farbigen Blitzartefakten unterscheidbar war, dargestellt werden. Sie erschienen somit bei Anwendung der vorliegenden Untersuchungstechnik dopplersonographisch "gefäßfrei". Bei einem Abszeß konnte nur nach Signalverstärkerapplikation eine Vaskularisation des Grades 2 (s. Kap. 7.4.5) nachgewiesen werden. Bei vier benignen Läsionen, u.a. drei Verrucae seborrhoeicae und einer Verruca plana, fand sich nur nach Levovistgabe eine Vaskularisation des Grades 1. Bereits nativ gelang die Darstellung einer Vaskularisation des Grades 1 bei sechs benignen Raumforderungen, zwei Verrucae seborrhoeicae, einer entzündlichen Läsion, einer senilen Hyperkeratose und zwei Hämangiomen, wobei nach Levovistgabe die Vaskularisation der beiden Verrucae seborrhoeicae, der entzündlichen Läsion, die klinisch am ehesten mit einem infizierten Insektenstich vereinbar war, und eines der beiden Hämangiome auf Grad 2, bei dem zweiten Hämangiom sogar auf Grad 3 anstieg. Bei der senilen Hyperkeratose (ein Gefäß) änderte sich der farbdopplersonographische Vaskularisationsgrad nicht durch die Signalverstärkergabe. Eine entzündliche Läsion wies bereits vor Signalverstärkergabe eine Vaskularisation des Grades 3 auf. In diesem Fall wurde wegen einer fraglich bestehenden Galaktoseintoleranz von einer Levovistgabe Abstand genommen. Allerdings lag in diesem Fall bereits nativ der höchste Vaskularisationsgrad vor, so daß dieser Fall dem Grad 3 nach Signalverstärkergabe zugerechnet wurde. Die **malignen Tumoren** zeigten nativ bereits in 38 von 50 (76,0 %), nach Levovistapplikation in 47 von 50 Fällen (94,0 %) intratumoröse Gefäße, wobei jedoch die erkennbare Gefäßzahl nach Signalverstärkergabe deutlich zunahm. Die Tabelle 7-8 zeigt die Befunde im Detail.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Benigne Raumforderungen vor Signalverstärker-gabe (n = 33)	26 (78,8 %)	6 (18,2 %)	0 (0,0 %)	1 (3,0 %)
Benigne Raumforderungen nach Signalverstärker-gabe (n = 33)	21 (63,6 %)	5 (15,2 %)	5 (15,2 %)	2* (6,1 %)
Maligne Raumforderungen vor Signalverstärker-gabe (n = 50)	12 (24,0 %)	19 (38,0 %)	10 (20,0 %)	9 (18,0 %)
Maligne Raumforderungen nach Signalverstärker-gabe (n = 50)	3 (6,0 %)	10 (20,0 %)	17 (34,0 %)	20 (40,0 %)
Sämtliche Raumforderungen vor Signalverstärker-gabe (n = 83)	38 (45,8 %)	25 (30,1 %)	10 (12,0 %)	10 (12,0 %)
Sämtliche Raumforderungen nach Signalverstärker-gabe (n = 83)	24 (28,9 %)	15 (18,1 %)	22 (26,5 %)	22* (26,5 %)

Tabelle 7-8: Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbare Tumorgefäßzahl (Übersicht)

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

* Nur geschätzter Wert nach Signalverstärkergabe, da wegen fraglicher Galaktoseintoleranz auf eine Levovistgabe verzichtet wurde.

Die Befunde der einzelnen Diagnosegruppen sind Tabelle 7-9 bis Tabelle 7-11 zu entnehmen.

	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3	
Signalverstärkergabe →	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Maligne Raumforderungen	12	3	19	10	10	17	9	20
(n = 50)	24,0 %	6,0 %	38,0 %	20,0 %	20,0 %	34,0 %	18,0 %	40,0 %
Primäre Basaliome (n = 24)	4	1	14	5	4	11	2	7
Basaliomrezidive (n = 6)	6	1	0	3	0	2	0	0
Primäre Plattenepithelkarzinome (n = 7)	1	1	3	0	2	3	1	3
Plattenepithelkarzinomrezidive (n = 3)	1	0	1	1	0	1	1	1
Kutane Plattenepithelkarzinommetastasen (n = 4)	0	0	1	1	2	0	1	3
Angiosarkome (n = 2)	0	0	0	0	0	0	2	2
Malignes Melanom (n = 1)	0	0	0	0	0	0	1	1
Talgdrüsenkarzinom (n = 1)	0	0	0	0	0	0	1	1
Carcinoma in situ (n = 1)	0	0	0	0	1	0	0	1
Kutane Schilddrüsenkarzinommetastase (n = 1)	0	0	0	0	1	0	0	1

Tabelle 7-9: Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbare Tumorgefäßzahl (Einzeldiagnosen, maligne Raumforderungen)

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3	
Signalverstärkergerabe →	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Benigne Raumforderungen	26	21	6	5	0	5	1	2
(n = 33)	78,8 %	63,6 %	18,2 %	15,2 %	0,0 %	15,2 %	3,0 %	6,1 %
Naevuszellnaevi (n = 3)	3	3	0	0	0	0	0	0
Lipome (n = 2)	2	2	0	0	0	0	0	0
Abszesse (n = 2)	2	1	0	0	0	1	0	0
Hämangiome ((n = 2)	0	0	2	0	0	1	0	1
Hämatom (n = 1)	1	1	0	0	0	0	0	0
Verrucae seborrhoicae (n = 15)	13	10	2	3	0	2	0	0
Verrucae planae (n = 3)	3	2	0	1	0	0	0	0
Histiozytom (n = 1)	1	1	0	0	0	0	0	0
Entzündungen (n = 3)	1	1	1	0	0	1	1	1*
Senile Hyperkeratose (n = 1)	0	0	1	1	0	0	0	0
Sämtliche Raumforderungen (n = 83)	38 45,8 %	24 28,9 %	25 30,1 %	15 18,1 %	10 12,0 %	22 26,5 %	10 12,0 %	22* 26,5 %

Tabelle 7-10: Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbare Tumorgefäßzahl (Einzeldiagnosen, benigne Raumforderungen)

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

*Nur geschätzter Wert nach Signalverstärkergerabe, da wegen fraglicher Galaktoseintoleranz auf eine Levovistgabe verzichtet wurde.

	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3	
Signalverstärkergerabe →	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Benigne Gefäßtumoren (n = 2)	0	0	2	0	0	1	0	1
Maligne Gefäßtumoren (n = 2)	0	0	0	0	0	0	2	2
Benigne melanozytäre Tumoren (n = 3)	3	3	0	0	0	0	0	0
Maligne melanozytäre Tumoren (n = 1)	0	0	0	0	0	0	1	1
Benigne epitheliale Tumoren (n = 16)	13	10	3	4	0	2	0	0
Maligne epitheliale Tumoren (n = 45)	12	3	19	10	9	17	5	15
Benigne Fettgewebs tumoren (n = 2)	2	2	0	0	0	0	0	0
Verrucae planae (n = 3)	3	2	0	1	0	0	0	0
Hämatom (n = 1)	1	1	0	0	0	0	0	0
Metastat. Adeno karzinom (n = 1)	0	0	0	0	1	0	0	1
Benigne entzündliche Läsionen (n = 6)	4	3	1	0	0	2	1	1*
Talgdrüsenkarzinom (n = 1)	0	0	0	0	0	0	1	1
Sämtliche Raumforderungen (n = 83)	38 45,8 %	24 28,9 %	25 30,1 %	15 18,1 %	10 12,0 %	22 26,5 %	10 12,0 %	22* 26,5 %

Tabelle 7-11: Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbare Tumorgefäßzahl (Gliederung nach Gewebsarten)

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

*Nur geschätzter Wert nach Signalverstärkergabe, da wegen fraglicher Galaktoseintoleranz auf eine Levovistgabe verzichtet wurde.

7.5.7.1.1 Tumorgefäßzahl bei Basaliomen

Von den 30 untersuchten Basaliomen (24 Primär- und 6 Rezidivtumoren) fanden sich in zwei Fällen, u.a. bei einem zweifach voroperierten Basaliomrezidiv weder vor noch nach Signalverstärkerapplikation intratumoröse arterielle Gefäße. Bei 20 dieser Tumoren war bereits vor Levovistgabe eine Vaskularisation erkennbar, nach Levovistgabe sogar bei 28. Acht Basaliome waren vor Signalverstärkergabe dem Grad 0, danach den Graden 1 oder 2 zuzuordnen. Zwei Basaliome wiesen sowohl vor als auch nach Levovistgabe eine Vaskularisation des Grades 3 auf. Unter den 24 Primärtumoren imponierten nativ bereits 20, signalverstärkt 23 arteriell vaskularisiert, während unter den sechs Rezidivtumoren bei keinem einzigen nativ arterielle Gefäße nachweisbar waren, nach Levovistgabe jedoch in fünf Fällen, davon drei des Grades 1 und zwei des Grades 2.

7.5.7.1.2 Tumorgefäßzahl bei Plattenepithelkarzinomen (= Spinaliomen)

Bei den Primärtumoren gelang bereits nativ bei sechs von sieben, bei den Rezidivtumoren bei zwei von drei ein arterieller Vaskularisationsnachweis. In einem primären Plattenepithelkarzinom ließen sich weder vor noch nach Levovistgabe Gefäße nachweisen. Von vier nativ als Grad 1 eingestuften Plattenepithelkarzinomen wurden signalverstärkt alle als Grad 2 oder Grad 3 bewertet. Ein nativ gefäßfrei erscheinender Rezidivtumor wies nach Levovistgabe eine Vaskularisation des Grades 1 auf, ein weiterer stieg von Grad 1 auf Grad 2 durch die Signalverstärkergabe. Mit einer Ausnahme wurden sämtliche Primärtumorkaskularisationen der Grade 1 und 2 nach Levovistgabe mindestens um einen Grad höher eingestuft.

7.5.7.1.3 Tumorgefäßzahl bei kutanen Plattenepithelkarzinommetastasen

Von den vier kutanen Plattenepithelkarzinommetastasen stellten sich alle bereits nativ vaskularisiert dar. Nativ zeigte sich eine Vaskularisation des Grades 2 in zwei Fällen und der Grade 3 und 1 in je einem Fall, wobei sich bei letzterem nur ein peripher lokalisiertes Gefäß fand. Nach Levovistapplikation erhöhte sich bei den bereits nativ kräftig perfundierten Tumoren des Grades 2 die erkennbare Vaskularisation auf Grad 3, während der nativ nur ein Gefäß aufweisende

Tumor weiterhin dem Grad 1 zuzuordnen war, wobei jedoch das solitär erkennbare, peripher lokalisierte Gefäß nunmehr deutlicher verfolgbar war.

7.5.7.1.4 Tumorgefäßzahl bei sonstigen malignen Raumforderungen

Die übrigen malignen Tumoren, zwei Angiosarkome, ein undifferenziertes Talgdrüsenkarzinom, ein Carcinoma in situ, ein malignes Melanom und eine Schilddrüsenkarzinometastase, erschienen bereits nativ hochgradig arteriell vaskularisiert (Grade 2 oder 3). Nach Signalverstärkerapplikation waren sämtliche dieser Tumoren dem Vaskularisationsgrad 3 zuzuordnen.

7.5.7.2 Gefäßflächenanteil an der Tumorquerschnittsfläche

Der prozentuale Anteil der von Gefäßen eingenommenen Fläche am Gesamttumorquerschnitt (percentage vessel area) wurde gemäß der in Kapitel 7.4.5. beschriebenen Methode ermittelt. Dieses Kriterium erscheint hinsichtlich einer Beurteilung des Tumolvaskularisationsgrades unabhängiger von der Wahl der Schnittebene als die Ermittlung der erkennbaren Gefäßanzahl, da die Skalierung der Maßeinheiten bei der Bestimmung von Prozentwerten fließend und somit feiner als bei dem Kriterium "Gefäßzahl" ist. Desweiteren geht die Tumorgroße in Form der Querschnittsfläche in die Berechnung ein, während dieses bei der Gefäßzahl nicht der Fall ist. Auch werden intratumoröse längerstreckige oder verzweigte Gefäßverläufe durch diese Art der Analyse stärker berücksichtigt, da sie zu einem höheren Anteil am Tumorquerschnitt führen.

Nicht berücksichtigt werden konnte eine von drei entzündlichen Läsionen, da wegen einer fraglichen Galaktoseintoleranz auf eine Levovistapplikation verzichtet wurde. Die native Percentage vessel area betrug in diesem Fall 25,9 %.

Von den verbleibenden 82 Tumoren zeigte sich bei 24 (21 benigne, 3 maligne), weder vor noch nach Levovistapplikation eine dopplersonographisch erkennbare Vaskularisation, so daß ihr Gefäßanteil an der Tumorquerschnittsfläche als 0,0 % bewertet werden mußte. Bei 14 Tumoren (5 benigne, 9 maligne) fand sich nur nach Levovistgabe eine Perfusion, deren Percentage vessel area im Mittel 7,9 % betrug. Bei 44 Raumforderungen (6 benigne, 38 maligne), deren Perfusion bereits nativ erkennbar war, stieg die Percentage vessel area von durchschnittlich 12,9 % vor auf 22,6 % nach Levovistapplikation, also im Durchschnitt um 9,7 %. Bei den malignen Raumforderungen verdoppelte sich die Percentage vessel area nach Levovistgabe nahezu von durchschnittlich 10,6 % auf 20,0 %. Bei den benignen Raumforderungen war der Unterschied noch deutlicher mit 1,1 % vor und 3,3 % nach Signalverstärkergabe.

Die individuellen Werte des Gefäßanteils an der Tumorquerschnittsfläche der einzelnen Tumoren sind Tabelle 7-12 bis Tabelle 7-14 und Grafik C und D zu entnehmen.

	MW ± SA vor Signal- verstärker- gabe	MW ± SA nach Signal- verstärker- gabe	Wertebereich vor Signal- verstärker- gabe	Wertebereich nach Signal- verstärker- gabe
Maligne Raumforderungen (n = 50)	10,6 ± 10,9 %	20,0 ± 15,6 %	0,0 - 41,2 %	0,0 - 64,4 %
Maligne Raumforderungen ohne Rezidive (n = 41)	12,4 ± 11,1 %	22,4 ± 16,1 %	0,0 - 41,2 %	0,0 - 64,4 %
Primäre Basaliome** (n = 24)	9,6 ± 9,0 %	20,0 ± 16,2 %	0,0 - 34,0 %	0,0 - 64,4 %
Basaliomrezidive (n = 6)	0,0 ± 0,0 %	7,3 ± 6,2 %	0,0 %	0,0 - 15,4 %
Primäre Plattenepithelkarzinome (n = 7)	10,6 ± 11,7 %	18,0 ± 13,0 %	0,0 - 35,8 %	0,0 - 42,3 %
Plattenepithelkarzinomrezidive (n = 3)	6,3 ± 5,5 %	13,3 ± 8,3 %	0,0 - 9,9 %	4,5 - 20,9 %
Kutane Plattenepithelkarzinom- metastasen (n = 4)	12,8 ± 7,8 %	20,0 ± 12,3 %	4,1 - 22,7 %	5,3 - 32,1 %
Angiosarkome** (n = 2)	33,2 ± 11,3 %	48,9 ± 9,6 %	25,2 - 41,2 %	42,1 - 55,7 %
Malignes Melanom (n = 1)	20,7 %	34,8 %	-	-
Talgdrüsenkarzinom (n = 1)	34,1 %	50,9 %	-	-
Carcinoma in situ (n = 1)	26,2 %	29,1 %	-	-
Kutane Schilddrüsenkarzinom- metastase (n = 1)	6,3 %	19,6 %	-	-

Tabelle 7-12: Farbdopplersonographisch in repräsentativen Schnitten erkennbarer Gefäßanteil an der Tumorquerschnittsfläche bei malignen Raumforderungen (PVA = percentage vessel area, MW = Mittelwerte, SA = Standardabweichungen)

** Bei zwei Hämangiomen, zwei Angiosarkomen und einem Basaliom, die wegen ihrer Größe nicht vollständig im Schallfeld erfassbar waren, erfolgte die PVA-Berechnung anhand der im Schallfeld dargestellten Tumor- und Gefäßabschnitte.

	MW \pm SA vor Signal- verstärker- gabe	MW \pm SA nach Signal- verstärker- gabe	Wertebereich vor Signal- verstärker- gabe	Wertebereich nach Signal- verstärker- gabe
Benigne Raumforderungen (n = 32*)	1,1 \pm 2,6 %	3,3 \pm 5,9 %	0,0 - 10,7 %	0,0 - 25,6 %
Naevuszellnaevi (n = 3)	0,0 %	0,0 %	-	-
Lipome (n = 2)	0,0 %	0,0 %	-	-
Abszesse (n = 2)	0,0 %	6,4 \pm 9,0 %	-	0,0 - 12,7 %
Hämangiome** (n = 2)	6,8 \pm 2,1 %	16,1 \pm 13,4 %	5,3 - 8,3 %	6,6 - 25,6 %
Hämatom (n = 1)	0,0 %	0,0 %	-	-
Verrucae seborrhoicae (n = 15)	0,4 \pm 1,1 %	2,2 \pm 3,5 %	0,0 - 4,1 %	0,0 - 10,7 %
Verruca plana (n = 3)	0,0 %	1,0 \pm 1,7 %	-	0,0 - 2,9 %
Histiozytom (n = 1)	0,0 %	0,0 %	-	-
Entzündungen (n = 2*)	2,4 \pm 3,4 %	5,5 \pm 7,8 %	0,0 - 4,8 %	0,0 - 11,0 %
Senile Hyperkeratose (n = 1)	10,7 %	14,8 %	-	-
Sämtliche Raumforderungen (n = 82)	6,9 \pm 9,8 %	13,5 \pm 15,1 %	0,0 - 41,2 %	0,0 - 64,4 %

Tabelle 7-13: Farbdopplersonographisch in repräsentativen Schnitten erkennbarer Gefäßanteil an der Tumorquerschnittsfläche bei benignen Raumforderungen (PVA = percentage vessel area, MW = Mittelwerte, SA = Standardabweichungen)

* In einem Fall (eine von drei Entzündungen) Ausschluß aus der PVA-Statistik, da wegen fraglicher Galaktoseintoleranz auf eine Levovistgabe verzichtet wurde (PVA nativ = 25,9 %).

** Bei zwei Hämangiomen, zwei Angiosarkomen und einem Basaliom, die wegen ihrer Größe nicht vollständig im Schallfeld erfaßbar waren, erfolgte die PVA-Berechnung anhand der im Schallfeld dargestellten Tumor- und Gefäßabschnitte.

	MW \pm SA vor Signal- verstärker- gabe	MW \pm SA nach Signal- verstärker- gabe	Wertebereich vor Signal- verstärker- gabe	Wertebereich nach Signal- verstärker- gabe
Benigne Gefäß- tumoren (n = 2**)	6,8 \pm 2,1 %	16,1 \pm 13,4 %	5,3 - 8,3 %	6,6 - 25,6 %
Maligne Gefäß- tumoren (n = 2**)	33,2 \pm 11,3 %	48,9 \pm 9,6 %	25,2 - 41,2 %	42,1 - 55,7 %
Benigne melanozytäre Tumoren (n = 3)	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Maligne melanozytäre Tumoren (n = 1)	20,7 %	34,8 %	-	-
Benigne epitheliale Tumoren (n = 16)	1,0 \pm 2,8 %	3,0 \pm 4,6 %	0,0 - 10,7 %	0,0 - 14,8 %
Maligne epitheliale Tumoren (n = 45**)	8,9 \pm 9,4 %	17,7 \pm 14,2 %	0,0 - 35,8 %	0,0 - 64,4 %
Benigne Fettgewebs- tumoren (n = 2)	0,0 %	0,0 %	-	-
Verrucae planae (n = 3)	0,0 %	1,0 \pm 1,7 %	-	0,0 - 2,9 %
Hämatom (n = 1)	0,0 %	0,0 %	-	-
Metastat. Adeno- karzinom (n = 1)	6,3 %	19,6 %	-	-
Benigne entzündliche Läsionen (n = 5*)	1,0 \pm 2,1 %	4,7 \pm 6,5 %	0,0 - 4,8 %	0,0 - 12,7 %
Talgdrüsenkarzinom (n = 1)	34,1 %	50,9 %	-	-
Sämtliche Raumforderungen (n = 82)	6,9 \pm 9,8 %	13,5 \pm 15,1 %	0,0 - 41,2 %	0,0 - 64,4 %

Tabelle 7-14: Farbdopplersonographisch in repräsentativen Schnitten erkennbarer Gefäßanteil an der Tumorquerschnittsfläche bei benignen Raumforderungen (Gliederung nach Gewebsarten)

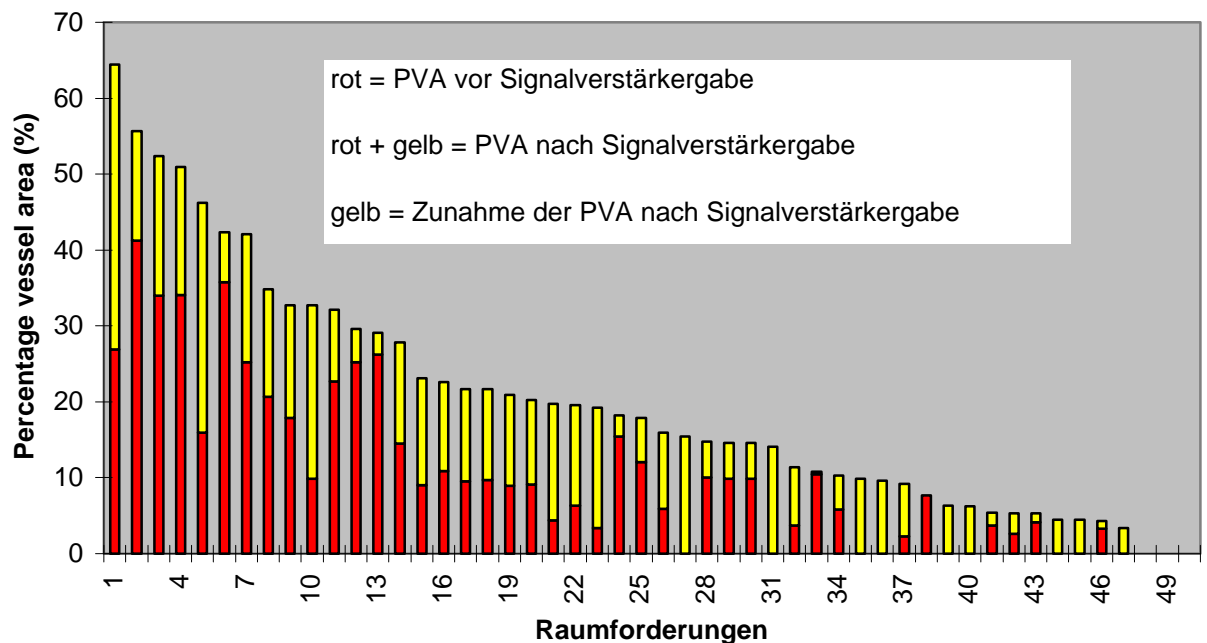
* In einem Fall (eine von drei Entzündungen) Ausschluß aus der PVA-Statistik, da wegen fraglicher Galaktoseintoleranz auf eine Levovistgabe verzichtet wurde (PVA nativ = 25,9 %).

** Bei zwei Hämangiomen, zwei Angiosarkomen und einem Basaliom, die wegen ihrer Größe nicht vollständig im Schallfeld erfaßbar waren, erfolgte die PVA-Berechnung anhand der im Schallfeld dargestellten Tumor- und Gefäßabschnitte.

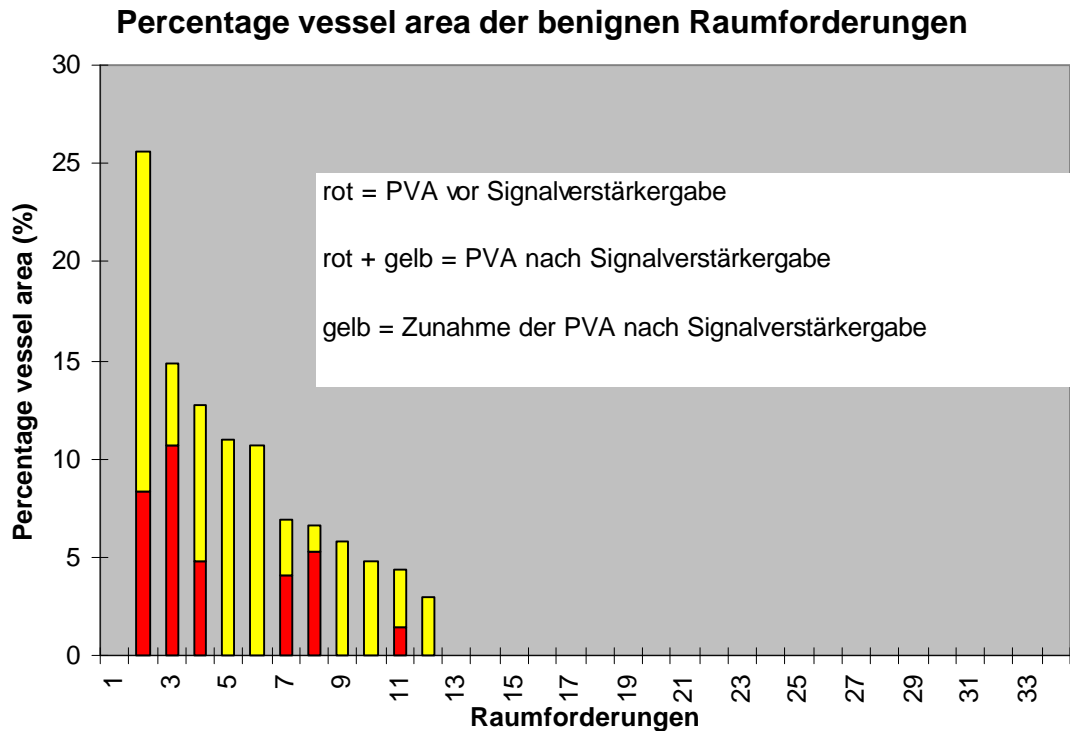
Die **benignen Tumoren** stellten sich in 21 von 32 Fällen (65,6 %) sowohl vor als auch nach Levovistapplikation ohne farbdopplersonographisch erkennbare Gefäße dar. Nur bei zwei entzündlichen Läsionen (PVA = 4,8 bzw. 25,9 %), deren letztgenannte jedoch wegen fehlender Levovistgabe nicht in die vorstehende vergleichende Analyse der Percentage vessel area eingeschlossen werden konnte, zwei Verrucae seborrhoeicae (PVA = 1,4 bzw. 4,1 %), einer senilen Hyperkeratose (PVA = 10,7 %) und zwei Hämangiomen (PVA = 5,3 bzw. 8,3 %) fanden sich bereits vor Signalverstärkergabe intratumoröse Gefäße. Der Gefäßanteil an der Tumorquerschnittsfläche stieg nach Signalverstärkergabe minimal um 0,0 % und maximal um 17,3 %, wobei es sich im letztgenannten Fall um ein Hämangiom handelte.

Von den 50 **malignen Tumoren** fand sich nur in drei Fällen weder nativ noch signalverstärkt eine intratumoröse Vaskularisation. Es handelte sich hierbei um je ein primäres Basaliom und Plattenepithelkarzinom sowie um ein Rezidivbasaliom. Bei neun malignen Raumforderungen, bei denen vor Signalverstärkergabe keine Vaskularisation nachgewiesen werden konnte, betrug die Percentage vessel area nach Levovistgabe durchschnittlich 8,2 %. Bei den übrigen 38 malignen Raumforderungen zeigte sich bereits nativ eine durchschnittliche Percentage vessel area von 13,9 %, die sich nach Levovistgabe um 10,5 % auf 24,4 % erhöhte. Bei sämtlichen malignen Tumoren lag mit Ausnahme von drei Primärtumoren (zwei Basaliome, ein Plattenepithelkarzinom) und vier Rezidivtumoren (drei Basaliome, ein Plattenepithelkarzinom) die Percentage vessel area nach Levovistgabe bei mindestens 5,0 %, während sie nativ bei 20 Raumforderungen unterhalb dieses Wertes lag.

Percentage vessel area der malignen Raumforderungen



Grafik C.: Percentage vessel area der 50 malignen Raumforderungen vor und nach Signalverstärkerapplikation.



Grafik D.: Percentage vessel area der 32 benignen Raumforderungen vor und nach Signalverstärkerapplikation.

7.5.8 Peritumoröse Vaskularisationsanalyse

Zahlreiche maligne Tumoren wiesen insbesondere nach Levovistgabe eine ausgeprägte peritumoröse Vaskularisation im Sinne tumorversorgender Gefäße auf, die besonders bei Basaliomen sehr betont war. Nach Levovistgabe trat diese peritumoröse Vaskularisation teilweise so stark hervor, daß die mittels B-Modus-Sonographie vorgenommene Tumorgrenzenfestlegung als zweifelhaft und tendenziell zu klein angesehen werden muß, da aufgrund der hypervaskularisierten peritumorösen Zone die Unterscheidung zwischen einer beginnenden Umgebungsinfiltration und einer reaktiven bzw. nutritiven Involvierung kaum möglich war.

7.5.9 Statistische Analyse

Die Kriterien "Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbare Tumorgefäßzahl (= intratumoröse Vaskularisation)" und "Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbarer Gefäßanteil an der Tumorquerschnittsfläche (= PVA = percentage vessel area)" wurden hinsichtlich ihrer diagnostischen Relevanz ausgewertet. Als Malignitätskriterien wurden zugrunde gelegt und einzeln oder in Kombination statistisch analysiert:

- Intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 1
- Intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 2

- Percentage vessel area > 5,0 %
- Percentage vessel area > 5,0 % und klinisches Erscheinungsbild (1) = Klinik (1) = unabhängig von der Percentage vessel area werden Hämangiome anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft.
- Percentage vessel area > 5,0 % und klinisches Erscheinungsbild (2) = Klinik (2) = unabhängig von der Percentage vessel area werden Hämangiome und akute entzündliche Läsionen anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft.

Das klinische Erscheinungsbild wurde ausschließlich bei der Beurteilung der akuten entzündlichen Raumforderungen und der Hämangiome als Kriterium in den entsprechenden, gesondert aufgeführten Tabellenteilen berücksichtigt.

Die entzündliche Läsion, deren native Percentage vessel area 25,9 % betrug, die jedoch wegen fehlender Levovistgabe nicht in den vorstehenden Tabellen aufgeführt war, wurde in die vergleichende Analyse der Percentage vessel area ebenfalls eingeschlossen, da sie bereits nativ das "Malignitätskriterium" einer PVA > 5,0 % erfüllte und nach unseren Beobachtungen und laut Literatur eine Verminderung der PVA nach Levovistgabe nicht zu erwarten ist.

In Tabelle 7-15 bis Tabelle 7-39 sind die Einzelergebnisse und die statistischen Auswertungen der Malignitätskriterien jeweils vor und nach Signalverstärkergabe dargestellt. Als Primärtumoren wurden in der statistischen Analyse vereinfachend alle nicht rezidierten Raumforderungen, also auch metastatische Manifestationen eines anderweitig lokalisierten Primärtumors (z.B. kutane Schilddrüsenkarzinometastase) oder nichttumoröse Raumforderungen (z.B. entzündlicher Genese), bezeichnet.

Die statistische Signifikanz, mit welcher die Nullhypothese - eine zu den Randsummen jeweils weitgehend proportionale Häufigkeitsverteilung - zu verwerfen war, wurde mittels des Vierfelder-Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Test) nach Brandt und Snedecor berechnet und zu jeder Vierfeldertafel im Begleittext angegeben. Die Veränderungen der sonographisch feststellbaren Vaskularisation der Tumoren nach Levovistgabe im Vergleich zur Nativuntersuchung waren stets mit $p < 0,01$ signifikant (Wilcoxon-test).

Während ohne Signalverstärkergabe unter Verwendung des "Grades 1 (1 - 2 intratumorös erkennbare Gefäße) der intratumorösen Vaskularisation" (Tabelle 7-15) als Malignitätsschwellenkriterium 31 % der Raumforderungen histologisch und auch farbdopplersonographisch als benigne eingestuft wurden, gelang dieses nach Signalverstärkerapplikation nur noch bei 25 % der Raumforderungen. 46 % der Raumforderungen wurden histologisch und auch farbdopplersonographisch nativ als maligne erkannt, wobei die Quote nach Signalverstärkerapplikation auf 57 % anstieg. Diese niedrigen Werte und die hohe Quote der fälschlicherweise als maligne (nativ: 8 %, signalverstärkt: 14 %) oder benigne (nativ: 14 %, signalverstärkt: 4 %) bewerteten Raumforderungen lassen dieses analysierte Kriterium zwar nach Signalverstärkergabe hinsichtlich der falsch negativen Befunde zuverlässiger, jedoch insgesamt als nicht suffizient für die Dignitätsbestimmung mittels der Farbdopplersonographie erscheinen. Die Nullhypothese wurde mit einem nominellen Signifikanzniveau von 0,01 für beide in der Tabelle 7-15 enthaltenen Vierfeldertafeln abgelehnt.

n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1 vor Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	26 (31 %)	12 (14 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	7 (8 %)	38 (46 %)
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1 nach Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	21 (25 %)	3 (4 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	12 (14 %)	47 (57 %)

Tabelle 7-15: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Das Schwellenkriterium "Grad 2 (3 - 5 intratumorös erkennbare Gefäße) der intratumorösen Vaskularisation" (Tabelle 7-16) führte zu einer höheren Zahl von farbdopplersonographisch korrekt als benigne erkannten Raumforderungen als das Kriterium "Grad 1". Es wurden nunmehr 39 % (zuvor 31 %) vor und 31 % (zuvor 25 %) nach Signalverstärkergabe richtig negativ (= benigne) eingestuft. Wiederum bewirkte die Signalverstärkerapplikation einen Anstieg der falsch positiven Befunde um 7 % (nativ: 1 %, signalverstärkt: 8 %), der leicht stärker war als unter Verwendung des Kriteriums "Grad 1" (nativ: 8 %, signalverstärkt: 14 %). Die Zahl der falsch negativen Farbdopplersonographiebefunde fiel mit 37 % vor und 16 % nach Signalverstärkerapplikation allerdings deutlich höher als bei Verwendung des "Vaskularisationsgrades 1" als Malignitätskriterium mit 14 % bzw. 4 % aus. Dieser Aspekt disqualifiziert das Malignitätskriterium "Grad 2" zumindest ohne Signalverstärkergabe völlig für die klinische Anwendung, insbesondere da die Zahl der richtig positiven Farbdopplerbefunde nunmehr gegenüber dem Kriterium "Grad 1" von 46 % auf 23 % ohne und von 57 % auf 45 % mit Signalverstärker sank. Die Signalverstärkergabe konnte somit den Sensitivitätsverlust durch die Schwellenanhebung des Malignitätskriteriums nicht kompensieren. Auch der geringe Spezifitätszuwachs kann dieses Defizit nicht ausgleichen. Die Nullhypothese wurde mit einem nominellen Signifikanzniveau von 0,01 für beide in der Tabelle 7-16 enthaltenen Vierfeldertafeln abgelehnt.

n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2 vor Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	32 (39 %)	31 (37 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	1 (1 %)	19 (23 %)
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2 nach Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	26 (31 %)	13 (16 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	7 (8 %)	37 (45 %)

Tabelle 7-16: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Betrachtet man bei der Analyse der intratumorösen Vaskularisation ausschließlich die primären Raumforderungen und vernachlässigt die Rezidivtumoren, so ergab sich bei Verwendung des "Grades 1 (1 - 2 intratumorös erkennbare Gefäße) der intratumorösen Vaskularisation" (Tabelle 7-17.) als Schwellenkriterium für die Malignitätseinschätzung nativ eine Quote von 35 % (mit Rezidivtumoren: 31 %) richtig negativ (= benigne) mittels der Farbdopplersonographie erkannter Raumforderungen und nach Signalverstärkergabe sogar von 28 % (mit Rezidivtumoren: 25 %), obwohl sich die absolute Zahl der richtig negativ erkannten Raumforderungen nicht veränderte. Der falsch negativ eingeschätzte Anteil sank bei Vernachlässigung der Rezidivtumoren auf 7 % (mit Rezidivtumoren: 14 %) vor bzw. 3 % (mit Rezidivtumoren: 4 %) nach Signalverstärkerapplikation, wobei sich in dieser Kategorie auch die absolute Zahl verringerte. Dieses ist auf den hohen Anteil falsch negativ eingestufte Rezidivtumoren zurückzuführen. Bei den richtig positiv (= maligne) eingestuften Raumforderungen stieg die Quote auf 49 % vor (mit Rezidivtumoren: 46 %) und sank auf 53 % nach Levovistgabe (mit Rezidivtumoren: 57 %), wobei letzteres vor allem durch den steigenden Anteil richtig negativer und falsch positiver sonographischer Befunde bewirkt wurde. Die absolute Zahl der richtig positiv farbdopplersonographisch erkannten Befunde sank insbesondere nach Signalverstärkergabe, da hier die Rezidivtumoren zuvor einen hohen Anteil hatten. Die falsch positiv bewerteten

Raumforderungen blieben absolut zwar konstant, jedoch stieg die Quote leicht nativ von 8 % mit auf 9 % ohne Berücksichtigung der Rezidivtumoren und signalverstärkt von 14 % mit auf 16 % ohne Rezidivtumorbeziehung. Insgesamt erscheint das Schwellenkriterium "intratumoröser Vaskularisationsgrad 1" auch bei Vernachlässigung der Rezidivtumoren mit einer Quote inkorrekt Befunde von 16 % vor und 19 % nach Signalverstärkerapplikation nicht ausreichend zuverlässig. Die Nullhypothese wurde mit einem nominellen Signifikanzniveau von 0,01 für beide in der Tabelle 7-17 enthaltenen Vierfeldertafeln abgelehnt.

n = 74 Primärtumoren	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1 vor Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	26 (35 %)	5 (7 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	7 (9 %)	36 (49 %)
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1 nach Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	21 (28 %)	2 (3 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	12 (16 %)	39 (53 %)

Tabelle 7-17: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Wird nunmehr der "Vaskularisationsgrad 2 (3 - 5 intratumoröse, farbdopplersonographisch erkennbare Gefäße)" als Dignitätsschwellenkriterium zugrunde gelegt unter Ausschluß der Rezidivtumoren (Tabelle 7-18), lag die Quote farbdopplersonographisch richtig positiv (= maligne) eingeschätzter Raumforderungen vor Signalverstärkerapplikation mit 24 % geringfügig höher als unter Einbeziehung der Rezidivtumoren (21 %), jedoch deutlich niedriger als beim Kriterium "Vaskularisationsgrad 1" (49 %). Die richtig negativen (= benignen) Befunde nahmen nativ mit 43 % ohne Rezidivtumoren gegenüber der Quote mit Rezidivtumoren (39 %) zu, deutlicher jedoch noch gegenüber dem Kriterium "Vaskularisationsgrad 1" ohne Berücksichtigung der

Rezidivtumoren (35 %). Nach Signalverstärkerapplikation sank die Quote der richtig negativen Befunde auf 35 % (nativ: 43 %), die der richtig positiven stieg jedoch auf 45 % (nativ: 24 %). Gegenüber den entsprechenden Quoten unter Einbeziehung der Rezidivtumoren ergab sich bei den richtig positiven Befunden eine Konstanz (jeweils 45 %), während bei den richtig negativen eine Steigerung von 31 % auf 35 % zu verzeichnen war. Gegenüber dem Kriterium "Vaskularisationsgrad 1" ohne Rezidivtumoren lag die Quote der richtig positiven Befunde nach Signalverstärkerergabe niedriger (45 % gegenüber 53 %), die der richtig negativen hingegen höher (35 % gegenüber 28 %). Wegen der nativ relativ hohen Rate falsch negativer (31 %) erscheint das Kriterium "Vaskularisationsgrad 2" für nichtrezidierte Raumforderungen allenfalls signalverstärkt (falsch negativ: 11 %) eingeschränkt geeignet, obwohl die falsch positive Quote von 1 % nativ auf 9 % signalverstärkt anstieg. Die Nullhypothese wurde mit einem nominellen Signifikanzniveau von 0,01 für beide in der Tabelle 7-18 enthaltenen Vierfeldertafeln abgelehnt.

n = 74 Primärtumoren	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2 vor Signalverstärkerergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	32 (43 %)	23 (31 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	1 (1 %)	18 (24 %)
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2 nach Signalverstärkerergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	26 (35 %)	8 (11 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	7 (9 %)	33 (45 %)

Tabelle 7-18: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Malignitätskriterien (n = 74 Primärtumoren ohne Rezidivtumoren)

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Der Unterschied zwischen Rezidiv- und Nichtrezidivraumforderungen wird trotz der geringen Anzahl der Rezidivtumoren in Tabelle 7-19 und Tabelle 7-20 offensichtlich. Bei den stets malignen Rezidivtumoren wurden vor Signalverstärkergabe bei Zugrundelegung des Dignitätskriteriums "Vaskularisationsgrad 1" (Tabelle 7-19) 78 % farbdopplersonographisch falsch negativ (= benigne) eingeschätzt, nach Levovistapplikation hingegen nur noch in 11 % der Fälle (absolut nur einem von neun Fällen entsprechend). Trotz der noch immer mäßiggradigen Zuverlässigkeit des Kriteriums und der statistisch wegen der kleinen Fallzahl nicht verlässlichen Aussage dieser Analyse zeigt sich hier jedoch die erhebliche Qualitätsverbesserung der Farbdopplersonographie bei der Analyse von Rezidivtumoren durch die Signalverstärkerapplikation. Dieses könnte auf die Abschwächung der Dopplersignale durch Sklerosierung infolge von Narbenbildung zurückzuführen sein, wodurch die empfangenen Dopplersignale nur nach Signalverstärkergabe ausreichend stark für eine zuverlässige Analyse sind. Auf statistische Tests wurde wegen der kleinen Fallzahl verzichtet.

n = 9 Rezidivtumoren	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1 vor Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	0 (0 %)	7 (78 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	0 (0 %)	2 (22 %)
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1 nach Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	0 (0 %)	1 (11 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	0 (0 %)	8 (89 %)

Tabelle 7-19: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 9 Rezidivtumoren)

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Legt man den "Grad 2 der intratumorösen Vaskularisation" als farbdopplersonographische Malignitätsgrenze zugrunde (Tabelle 7-20), fanden sich nativ mit 89 % noch mehr falsch negative (= benigne) Befunde als bei Verwendung des Malignitätskriteriums "Grad 1" (78 %). Nach Signalverstärkerapplikation sank diese Quote zwar auf 56 % (bei Kriterium "Grad 2"), war jedoch immer noch deutlich höher als bei Anwendung des "Grades 1" als Kriterium (11 %), wo nur ein einziger Fall nach Signalverstärkergabe noch falsch negativ beurteilt wurde. Für die Dignitätseinschätzung von Rezidivtumoren erscheint das Kriterium "mehr als zwei intratumorös erkennbare Gefäße" sowohl nativ als auch nach Levovistgabe vollständig ungeeignet, bedingt durch den geringen Empfang von Dopplersignalen entweder infolge geringer Vaskularisation oder infolge Abschwächung derselben durch Narbengewebe. Auf statistische Tests wurde wegen der kleinen Fallzahl verzichtet.

n = 9 Rezidivtumoren	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2 vor Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	0 (0 %)	8 (89 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	0 (0 %)	1 (11 %)
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2 nach Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	0 (0 %)	5 (56 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	0 (0 %)	4 (44 %)

Tabelle 7-20: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 9 Rezidivtumoren)

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Tabelle 7-21, Tabelle 7-22, Tabelle 7-23 und Tabelle 7-24 zeigen den diagnostischen Wert des Malignitätskriteriums "intratumoröse Vaskularisation" vor und nach Signalverstärkerapplikation speziell bei den Raumforderungen epithelialen Ursprungs, welche mit 73 % den größten Teil der in dieser Studie analysierten Raumforderungen ausmachen (90 % der malignen und 48 % der benignen Raumforderungen), auf. In Tabelle 7-21 und Tabelle 7-22 wurde als Malignitätsschwellenkriterium "Grad 1", in Tabelle 7-23 und Tabelle 7-24 "Grad 2" gewählt. Da die epithelialen Tumoren zwar einen Großteil der primären und metastatischen, jedoch sämtliche Rezidivtumoren der vorliegenden Studie darstellen, erhält die insbesondere nativ hohe falsch negativ beurteilte Fraktion der Rezidivtumoren besonderes Gewicht. Die Nullhypothese wurde mit einem nominellen Signifikanzniveau von 0,01 für jede der in Tabelle 7-21, Tabelle 7-22 und Tabelle 7-24 enthaltenen sowie die zweite der beiden in der Tabelle 7-23 enthaltenen Vierfeldertafeln abgelehnt. Die Nullhypothese für die erste der beiden in der Tabelle 7-23 enthaltenen Vierfeldertafeln konnte nur mit dem Signifikanzniveau von 0,05 abgelehnt werden, während sie auf dem Signifikanzniveau von 0,01 nicht zu verwerfen war.

n = 61 epitheliale Tumoren (primär, rezidiv., metastat.)	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1 vor Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	13 (21 %)	12 (20 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	3 (5 %)	33 (54 %)
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1 nach Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	10 (16 %)	3 (5 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	6 (10 %)	42 (69 %)

Tabelle 7-21: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 61 epitheliale Tumoren)

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

n = 52 epitheliale Tumoren (nur primär, metastat.)	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1 vor Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	13 (25 %)	5 (10 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	3 (6 %)	31 (60 %)
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1 nach Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	10 (19 %)	2 (4 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	6 (12 %)	34 (65 %)

Tabelle 7-22: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Malignitätskriterien (n = 52 primäre und metastatische epitheliale Tumoren ohne Rezidive)

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

n = 61 epitheliale Tumoren (primär, rezidiv., metastat.)	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2 vor Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	16 (26 %)	31 (51 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	0 (0 %)	14 (23 %)
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2 nach Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	14 (23 %)	13 (21 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	2 (3 %)	32 (52 %)

Tabelle 7-23: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 61 epitheliale Tumoren)

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

n = 52 epitheliale Tumoren (nur primär, metastat.)	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2 vor Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	16 (31 %)	23 (44 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	0 (0 %)	13 (25 %)
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2 nach Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	14 (27 %)	8 (15 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	2 (4 %)	28 (54 %)

Tabelle 7-24: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 52 primäre und metastatische epitheliale Tumoren ohne Rezidive)

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Bei alleiniger Anwendung eines "farbdopplersonographischen Gefäßflächenanteils von über 5,0 % an der Querschnittsfläche des gesamten Tumors" (Tabelle 7-25) in der jeweiligen sonographischen Schnittebene ergab sich vor Signalverstärkerapplikation ein Anteil richtig positiver (= maligner) Befunde von 36 %, während die richtig negativen (= benignen) Befunde nahezu in gleicher Höhe bei 35 % lagen. Diese niedrigen Quoten waren vor allem auf den hohen Anteil falsch negativer Befunde (24 %) zurückzuführen. Falsch positive Dignitätseinschätzungen kamen hingegen mit nur 5 % nur relativ selten vor. Nativ erscheint dieses Kriterium daher nicht ausreichend zuverlässig für die klinische Anwendung bei der Dignitätseinschätzung raumfordernder Prozesse der Haut und ihrer Anhangsgebilde. Nach Signalverstärkerapplikation stieg zwar die Quote richtig positiver Einschätzungen auf von 36 % auf 52 %, jedoch sank gleichzeitig der Anteil richtig negativer farbdopplersonographischer Befunde von 35 % auf 29 %. Der Anteil falsch positiver Ergebnisse stieg signalverstärkt von 5 % auf 11 %, während die Quote falsch negativer Befunde von 24 % auf 8 % sank. Nach Signalverstärkergabe war dieses Kriterium also mit einer Fehlerquote von 19 % zwar besser als nativ mit einer Fehlerquote von 29 % geeignet, jedoch noch immer nicht suffizient zuverlässig für die klinische Anwendung. Die Nullhypothese wurde mit einem nominellen Signifikanzniveau von 0,01 für beide in der Tabelle 7-25 enthaltenen Vierfeldertafeln abgelehnt.

n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % vor Signalverstärkergerabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	29 (35 %)	20 (24 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	4 (5 %)	30 (36 %)
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % nach Signalverstärkergerabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	24 (29 %)	7 (8 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	9 (11 %)	43 (52 %)

Tabelle 7-25: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)

Legt man eine "Percentage vessel area > 5,0 %" als Malignitätskriterium zugrunde und stuft zusätzlich unabhängig von der Percentage vessel area sämtliche Hämangiome aufgrund ihres klinischen und sonographischen Erscheinungsbildes als benigne ein (Tabelle 7-26), ergibt sich gegenüber der alleinigen Berücksichtigung der Percentage vessel area als Malignitätskriterium nativ eine geringgradige Erhöhung des Anteils der richtig negativen (= benignen) von 35 % auf 37 %, während der Anteil der richtig positiven (= malignen) Befunde mit 36 % und jener der falsch negativen mit 24 % konstant blieben. Die Quote der falsch positiven Befunde sank von 5 % auf 2 %. Nach Signalverstärkergerabe zeigten sich entsprechende Veränderungen. Während die falsch positiven Ergebnisse von 11 % auf 8 % zurückgingen, nahmen die richtig negativen von 29 % auf 31 % zu. Die falsch negativen und die richtig positiven Befunde blieben weiterhin konstant. Die vorbeschriebenen Veränderungen sind ausschließlich auf die Neueinstufung von zwei wegen ihrer über 5 % liegenden Percentage vessel area zuvor als maligne eingeschätzten Hämangiome zurückzuführen. In der Tabelle 7-26 wurden diese nunmehr trotz ihrer Hypervaskularisation aufgrund ihres klinischen Erscheinungsbildes als benigne gewertet. Bei derartigen stark "gefäßhaltigen" Raumforderungen (= Gefäßtumoren) ist demnach zur Vermeidung falsch positiver (= farbdopplersonographisch maligner) Dignitätseinschätzungen von einer Beurteilung allein nach dem Gefäßflächenanteil an der Tumorquerschnittsfläche abzusehen, es sei denn, es würden für diese spezielle Tumorart neue Kriterien wie z.B. ein höherer Grenzwert für die Percentage vessel area entwickelt. Dieses war in der vorliegenden Studie jedoch wegen der geringen Anzahl der Gefäßtumoren nicht möglich. Die Nullhypothese wurde mit einem nominellen Signifikanzniveau von 0,01 für beide in der Tabelle 7-26 enthaltenen Vierfeldertafeln abgelehnt.

n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % vor Signalverstärkergabe + Klinik (1)		
Sonographisch benigne Raumforderung	31 (37 %)	20 (24 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	2 (2 %)	30 (36 %)
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % nach Signalverstärkergabe + Klinik (1)		
Sonographisch benigne Raumforderung	26 (31 %)	7 (8 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	7 (8 %)	43 (52 %)

Tabelle 7-26: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)

Klinik (1) = Unabhängig von der Percentage vessel area werden Hämangiome anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft.

In Tabelle 7-27 wurden nicht nur Hämangiome, sondern zusätzlich klinisch als solche erkennbare akute entzündliche Läsionen unabhängig von der Percentage vessel area anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft, während alle übrigen Raumforderungen weiterhin bei Vorliegen einer "Percentage vessel area über 5,0 %" als maligne angesehen wurden. Während nativ die Quoten richtig positiver Befunde mit 36 % und falsch negativer mit 24 % unverändert blieben, änderten sich die Quoten der richtig negativen und der falsch positiven Ergebnisse. Während erstere sich auf 39 % erhöhte, sank letztere auf 1 %. Nach Signalverstärkerapplikation wurden allerdings wiederum 5 % falsch positive Befunde erhoben, so daß der Anteil richtig negativer auf 35 % sank. Die Quote richtig positiver Befunde betrug nun jedoch 52 % und der Anteil falsch negativer Befunde nur noch 8 %. Eine gegenüber der Nativuntersuchung deutlich verringerte Quote falsch negativer Befunde (24 % gegenüber 8 %) wurde also durch eine leicht vermehrte falsch positive Befundrate (1 % gegenüber 5 %) erkaufte, was jedoch klinisch eher akzeptabel als der umgekehrte Fall wäre, insbesondere in Anbetracht der insgesamt sinkenden Fehlerquote von 25 % auf 13 %. Die Nullhypothese wurde mit einem nominellen Signifikanzniveau von 0,01 für beide in der Tabelle 7-27 enthaltenen Vierfeldertafeln abgelehnt.

n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % vor Signalverstärkergabe + Klinik (2)		
Sonographisch benigne Raumforderung	32 (39 %)	20 (24 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	1 (1 %)	30 (36 %)
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % nach Signalverstärkergabe + Klinik (2)		
Sonographisch benigne Raumforderung	29 (35 %)	7 (8 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	4 (5 %)	43 (52 %)

Tabelle 7-27: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)

Klinik (2) = Unabhängig von der Percentage vessel area werden Hämangiome und akute entzündliche Läsionen anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft.

Werden von der statistischen Analyse alle Rezidivraumforderungen ausgeschlossen (Tabelle 7-28), stiegen bei ausschließlicher Verwendung der "Percentage vessel area > 5,0 %" als Malignitätskriterium vor Signalverstärkerapplikation die Anteile der richtig negativen (= benignen) Bewertungen von 35 % auf 39 %, wobei jedoch die jeweiligen absoluten Zahlen unverändert blieben. Die richtig positiv eingestufteten Raumforderungen hatten nunmehr einen geringgradig höheren Anteil (38 % gegenüber zuvor 36 %), während die falsch negativen von 24 % auf 18 % zurückgingen. Nach Signalverstärkerapplikation sank die Quote der falsch negativen Befunde weiter von 18 % auf 4 % (mit Rezidivtumoren: 8 %), während die der falsch positiven von 5 % auf 12 % (mit Rezidivtumoren: 11 %) und die der richtig positiven von 38 % auf 51 % (mit Rezidivtumoren: 52 %) anstiegen. Die richtig negativen Ergebnisse erreichten nunmehr eine Quote von 32 % (mit Rezidivtumoren: 29 %) gegenüber 39 % nativ. Diese Veränderungen bei Ausschluß der Rezidivtumoren waren vor allem auf die hohe Rate falsch negativ bewerteter Rezidivtumoren insbesondere vor Signalverstärkergabe zurückzuführen. Die Nullhypothese wurde mit einem nominellen Signifikanzniveau von 0,01 für beide in der Tabelle 7-28 enthaltenen Vierfeldertafeln abgelehnt.

n = 74 Primärtumoren	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % vor Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	29 (39 %)	13 (18 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	4 (5 %)	28 (38 %)
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % nach Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	24 (32 %)	3 (4 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	9 (12 %)	38 (51 %)

Tabelle 7-28: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primärtumoren ohne Rezidivtumoren)

Wurde zusätzlich zum Kriterium "Percentage vessel area > 5,0 %" unabhängig hiervon jedes Hämangiom anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft und gleichzeitig kein Rezidivtumor berücksichtigt (Tabelle 7-29), stieg nativ die Quote richtig negativer Befunde von 39 % auf 42 %, während die der falsch positiven von 5 % auf 3 % zurückging. Dieses wurde durch zwei nunmehr als benigne eingestufte Hämangiome bewirkt, die zuvor wegen ihrer Hypervaskularisation fälschlicherweise als maligne eingestuft worden waren. Die Anteile falsch negativer und richtig positiver Einstufungen blieben unverändert bei 18 % bzw. 38 %. Nach Signalverstärkergabe nahm der Anteil richtig negativer Befunde gegenüber dem nativen Ergebnis von 42 % auf 35 % ab, während nunmehr 9 % (nativ: 3 %) falsch positiv eingeschätzt wurden. Allerdings war die Quote falsch negativer mit 4 % (nativ: 18 %) und richtig positiver Einschätzungen mit 51 % (nativ: 38 %) deutlich vorteilhafter. Die Nullhypothese wurde mit einem nominellen Signifikanzniveau von 0,01 für beide in der Tabelle 7-29 enthaltenen Vierfeldertafeln abgelehnt.

n = 74 Primärtumoren	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % vor Signalverstärkergabe + Klinik (1)		
Sonographisch benigne Raumforderung	31 (42 %)	13 (18 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	2 (3 %)	28 (38 %)
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % nach Signalverstärkergabe + Klinik (1)		
Sonographisch benigne Raumforderung	26 (35 %)	3 (4 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	7 (9 %)	38 (51 %)

Tabelle 7-29: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primärtumoren ohne Rezidivtumoren)

Klinik (1) = Unabhängig von der Percentage vessel area werden Hämangiome anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft.

Wurden unabhängig von der Percentage vessel area neben Hämangiomen auch akute entzündliche Läsionen anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft und blieben Rezidivtumoren weiterhin unberücksichtigt (Tabelle 7-30), führte das Malignitätskriterium "Percentage vessel area > 5,0 %" nativ zu einer richtig positiven Quote von 38 % und einer richtig negativen von 43 %. Der Anteil falscher farbdopplersonographischer Dignitätseinschätzungen betrug noch 19 %, darunter 1 % falsch positive und 18 % falsch negative. Insbesondere der hohe Anteil falsch negativer Ergebnisse sank wiederum nach Signalverstärkerapplikation auf 4 %, wobei jedoch ein Anstieg der falsch positiven Befunde von 1 % auf 5 % in Kauf genommen werden mußte. Jedoch sind falsch positive eher als falsch negative Befunde klinisch akzeptabel. Die Gesamtquote von Fehleinschätzungen sank somit auf 9 % nach Levovistgabe. Richtig positiv wurden 51 %, richtig negativ 39 % beurteilt. Die Nullhypothese wurde mit einem nominellen Signifikanzniveau von 0,01 für beide in der Tabelle 7-30 enthaltenen Vierfeldertafeln abgelehnt.

n = 74 Primärtumoren	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % vor Signalverstärkergabe + Klinik (2)		
Sonographisch benigne Raumforderung	32 (43 %)	13 (18 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	1 (1 %)	28 (38 %)
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % nach Signalverstärkergabe + Klinik (2)		
Sonographisch benigne Raumforderung	29 (39 %)	3 (4 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	4 (5 %)	38 (51 %)

Tabelle 7-30: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primärtumoren ohne Rezidivtumoren)

Klinik (2) = Unabhängig von der Percentage vessel area werden Hämangiome und akute entzündliche Läsionen anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft.

Betrachtet man nun ausschließlich die Rezidivtumoren, die allerdings wegen ihrer geringen Zahl nicht statistisch aussagekräftig sind, ergibt sich bei Anwendung des Malignitätskriteriums "Percentage vessel area > 5,0 %" (Tabelle 7-31) wie bereits bei der Bestimmung der Dignität anhand der farbdopplersonographisch erkennbaren intratumorösen Gefäßzahl (Tabelle 7-19 und Tabelle 7-20) eine hohe Quote falsch negativer Befunde (nativ: 78 %, signalverstärkt: 44 %). Die Hypovaskularisation der Rezidivtumoren oder die narbenbedingte Dopplersignalabschwächung lassen folglich auch das Kriterium "Percentage vessel area" bei Rezidivtumoren unzuverlässig erscheinen, obwohl im Gegensatz zum Kriterium "intratumoröse Gefäßzahl" nunmehr auch die Tumorgroße als Faktor einfließt. Die richtig positive Quote von 22 % nativ bzw. 56 % signalverstärkt sind jedenfalls als vollständig insuffizient zu erachten. Die Zusatzkriterien "Klinik (1)" und "Klinik (2)" waren bei den stets malignen Rezidivtumoren mangels akut entzündlicher Veränderungen und wegen des fehlenden Vorkommens von Hämangiomen nicht anwendbar. Auf statistische Tests wurde wegen der kleinen Fallzahl verzichtet.

n = 9 Rezidivtumoren	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % vor Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	0 (0 %)	7 (78 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	0 (0 %)	2 (22 %)
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % nach Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	0 (0 %)	4 (44 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	0 (0 %)	5 (56 %)

Tabelle 7-31: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 9 Rezidivtumoren)

Tabelle 7-32 und Tabelle 7-33 veranschaulichen die statistischen Ergebnisse unter Verwendung des Malignitätskriteriums "Percentage vessel area > 5,0 %" vor und nach Signalverstärkergabe bei der Dignitätseinschätzung der epithelialen Tumoren. Die Zusatzkriterien "Klinik (1)" und "Klinik (2)" waren bei epithelialen Tumoren selbstverständlich nicht anwendbar, da weder angiomatöse noch entzündliche Läsionen im Stichprobenumfang enthalten waren. Die Nullhypothese wurde mit einem nominellen Signifikanzniveau von 0,01 für jede der in Tabelle 7-32 und Tabelle 7-33 enthaltenen Vierfeldertafeln abgelehnt.

n = 61 epitheliale Tumoren (primär, rezidiv., metastat.)	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % vor Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	15 (25 %)	20 (33 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	1 (2 %)	25 (41 %)
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % nach Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	12 (20 %)	7 (11 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	4 (7 %)	38 (62 %)

Tabelle 7-32: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 61 epitheliale Tumoren)

n = 52 epitheliale Tumoren (nur primär, metastat.)	Histologisch benigne Raumforderung	Histologisch maligne Raumforderung
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % vor Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	15 (29 %)	13 (25 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	1 (2 %)	23 (44 %)
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % nach Signalverstärkergabe		
Sonographisch benigne Raumforderung	12 (23 %)	3 (6 %)
Sonographisch maligne Raumforderung	4 (8 %)	33 (63 %)

Tabelle 7-33: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 52 primäre und metastatische epitheliale Tumoren ohne Rezidive)

Die Verwendung des Malignitätskriteriums "Intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 1" (Tabelle 7-34) führte nativ zwar zu einer relativ hohen positiven Korrektheit von 84 %, jedoch lagen sämtliche übrigen statistischen Parameter zwischen 68 % und 79 %, so daß bei der klinischen Anwendung Zusatzinformationen über die Vaskularisation der jeweiligen Raumforderung, nicht jedoch ein zuverlässiger Dignitätshinweis zu gewinnen wären. Nach Signalverstärkerapplikation lagen zumindest die Sensitivität mit 94 % und die negative Korrektheit mit 88 % in einem zufriedenstellenden Bereich, jedoch stieg die Treffsicherheit mit 82 % bei einem Rückgang der positiven Korrektheit auf 80 % und insbesondere der Spezifität auf 64 % nur leicht an. Durch die Signalverstärkergabe konnten somit zwar die falsch negativen Befunde deutlich reduziert werden, allerdings ist durch die geringe Spezifität der Nutzen des Verfahrens insgesamt aus ökonomischer Sicht reduziert.

Die Anwendung des Kriteriums "Intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 2" (Tabelle 7-34) ließ nativ die Spezifität und die positive Korrektheit auf die zufriedenstellenden Werte von 97 % bzw. 95 % steigen, jedoch sanken parallel die negative Korrektheit mit 51 %, die Treffsicherheit mit 61 % und insbesondere die Sensitivität mit 38 % auf klinisch inakzeptable Werte. Nach Signalverstärkerapplikation sanken die Spezifität mit 79 % und die positive Korrektheit mit 84 % zwar gegenüber der Nativuntersuchung, jedoch konnte die Sensitivität fast verdoppelt werden. Die negative Korrektheit und die Treffsicherheit waren zwar deutlich höher als nativ, lagen jedoch immer noch mit Werten unter 80 % unbefriedigend niedrig. Mit Ausnahme der Spezifität und der positiven Korrektheit lagen sämtliche Werte und hierbei insbesondere die Sensitivität deutlich niedriger als bei Verwendung des Malignitätskriteriums "intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 1".

n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren	Vor Signalverstärkergabe	Nach Signalverstärkergabe
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1		
Sensitivität	0,76	0,94
Spezifität	0,79	0,64
Positive Korrektheit	0,84	0,80
Negative Korrektheit	0,68	0,88
Treffericherheit	0,77	0,82
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2		
Sensitivität	0,38	0,74
Spezifität	0,97	0,79
Positive Korrektheit	0,95	0,84
Negative Korrektheit	0,51	0,67
Treffericherheit	0,61	0,76

Tabelle 7-34: Validität der farbdopplersonographischen Malignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Mit dem Malignitätskriterium "Percentage vessel area > 5,0 %" (Tabelle 7-35) wurden eine Spezifität von und eine positive Korrektheit von 88 % vor Signalverstärkerapplikation erreicht, deren Werte nach Signalverstärkergabe auf 73 % bzw. 83 % sanken. Jedoch stiegen parallel hierzu die Sensitivität von 60 % auf 86 %, die negative Korrektheit von 59 % auf 77 % und die Treffericherheit von 71 % auf 81 %.

Wurden zusätzlich unabhängig von der Percentage vessel area Hämangiome anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft (Tabelle 7-35), ergab sich nativ eine Erhöhung der Spezifität um 6, der positiven Korrektheit um 6, der

negativen Korrektheit um 2 und der Treffsicherheit um 2 Prozentpunkte, während die Sensitivität konstant blieb. Bei der signalverstärkten Farbdopplersonographie lagen diese Werte bei ebenfalls gleichbleibender Sensitivität um 6, 3, 2 bzw. 2 Prozentpunkte höher als bei reiner Berücksichtigung der Percentage vessel area ohne besondere Betrachtung der Hämangiome.

Wurden nunmehr zusätzlich unabhängig von der Percentage vessel area alle Hämangiome und akut-entzündlichen Läsionen anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft (Tabelle 7-35), stiegen die native Spezifität und die positive Korrektheit weiter auf 97 %, während die negative Korrektheit mit 62 % und die Treffsicherheit mit 75 % zwar weiter zunahmen, jedoch ebenso wie die Sensitivität mit 60 % noch immer zu niedrig für einen effektiven klinischen Einsatz lagen. Nach Signalverstärkerapplikation zeigte sich jedoch ein Anstieg sämtlicher statistischen Parameter auf über 80 %, wobei die Sensitivität mit 86 %, die Spezifität mit 88 % und die Treffsicherheit mit 87 % auf einem auch klinisch akzeptablen Zuverlässigkeitsniveau angesiedelt waren.

n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren	Vor Signalverstärkergabe	Nach Signalverstärkergabe
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 %		
Sensitivität	0,60	0,86
Spezifität	0,88	0,73
Positive Korrektheit	0,88	0,83
Negative Korrektheit	0,59	0,77
Treffericherheit	0,71	0,81
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % + Klinik (1)		
Sensitivität	0,60	0,86
Spezifität	0,94	0,79
Positive Korrektheit	0,94	0,86
Negative Korrektheit	0,61	0,79
Treffericherheit	0,73	0,83
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % + Klinik (2)		
Sensitivität	0,60	0,86
Spezifität	0,97	0,88
Positive Korrektheit	0,97	0,91
Negative Korrektheit	0,62	0,81
Treffericherheit	0,75	0,87

Tabelle 7-35: Validität der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)

Klinik (1) = Unabhängig von der percentage vessel area werden Hämangiome anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft.

Klinik (2) = Unabhängig von der percentage vessel area werden Hämangiome und akute entzündliche Läsionen anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft.

Lässt man die Rezidivtumoren bei der statistischen Analyse außer acht und berücksichtigt ausschließlich die in der jetzt vorliegenden Lokalisation erstmals aufgetretenen Raumforderungen, ergeben sich mit Ausnahme einer teilweise leicht verringerten positiven Korrektheit (die jetzt ausgeschlossenen Rezidivtumoren waren stets maligne) unabhängig von dem verwendeten Malignitätskriterium teilweise eine Konstanz, meist jedoch eine teilweise deutliche Steigerung der übrigen statistischen Parameter (Tabelle 7-36 und Tabelle 7-37).

Nativ lagen beim Kriterium "intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 1" (Tabelle 7-36) mit Ausnahme der Spezifität mit 79 % sämtliche übrigen statistischen Größen zwischen 84 % und 88 %. Nach Signalverstärkerapplikation stiegen zwar die negative Korrektheit auf 91 % und die Sensitivität auf 95 %, jedoch ging dieses zu Lasten einer auf 64 % reduzierten Spezifität und einer leicht verringerten positiven Korrektheit (76 %, minus 8 Prozentpunkte) und Treffsicherheit (81 %, minus 3 Prozentpunkte).

Bei Verwendung des Malignitätskriteriums "intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 2" (Tabelle 7-36) lagen nativ die Sensitivität (44 %), die Treffsicherheit (68 %) und die negative Korrektheit (58 %) in einem klinisch inakzeptablen Bereich. Dieses Defizit konnte auch durch die hohe Spezifität von 97 % und die hohe positive Korrektheit von 95 % nicht ausgeglichen werden, da insbesondere Wert auf ein hinsichtlich der Sensitivität verlässliches Kriterium zu legen ist. Nach Signalverstärkerapplikation stiegen bei gleichzeitigem Abfall der Spezifität (79 %, minus 18 Prozentpunkte) und der positiven Korrektheit (83 %, minus 12 Prozentpunkte) die Sensitivität (80 %, plus 36 Prozentpunkte), die negative Korrektheit (76 %, plus 18 Prozentpunkte) und die Treffsicherheit (80 %, plus 12 Prozentpunkte) deutlich an. Obwohl sich sämtliche statistischen Parameter nunmehr im Bereich zwischen 76 % und 83 % bewegten, war dieses Ergebnis für den klinischen Einsatz noch nicht als suffizient zu betrachten, insbesondere da das Kriterium "intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 1" (Tabelle 7-36) ohne Levovistgabe sensitiver (88 % gegenüber 80 %) und treffsicherer (84 % gegenüber 80 %) und zudem ökonomischer war bei gleicher Spezifität (79 %).

n = 74 Primärtumoren	Vor Signalverstärkergabe	Nach Signalverstärkergabe
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1		
Sensitivität	0,88	0,95
Spezifität	0,79	0,64
Positive Korrektheit	0,84	0,76
Negative Korrektheit	0,84	0,91
Treffericherheit	0,84	0,81
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2		
Sensitivität	0,44	0,80
Spezifität	0,97	0,79
Positive Korrektheit	0,95	0,83
Negative Korrektheit	0,58	0,76
Treffericherheit	0,68	0,80

Tabelle 7-36: Validität der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primärtumoren ohne Rezidivtumoren)

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar

Bei Verwendung des Malignitätskriteriums "Percentage vessel area > 5,0 %" (Tabelle 7-37) lag nativ die Sensitivität unabhängig von der Hinzuziehung der Zusatzkriterien "Klinik (1)" oder "Klinik (2)" (Tabelle 7-37) bei nur 68 %, stieg jedoch nach Levovistapplikation auf 93 % an. Auch die negative Korrektheit schwankte nativ je nach verwendetem Zusatzkriterium zur Percentage vessel area zwischen den niedrigen Werten 69 % und 71 %. Nach Signalverstärkergabe stiegen auch diese Werte auf 89 % bis 91 %. Die Treffericherheit, die nativ in Abhängigkeit vom Zusatzkriterium zwischen 77 % und 81 % lag, erhöhte sich signalverstärkt auf Werte zwischen 84 % bei ausschließlicher Verwendung der Percentage vessel area und 91 % bei zusätzlicher Verwendung des Zusatzkriteriums "Klinik (2)". Diese durch die Signalverstärkerapplikation bewirkten Verbesserungen der vorgenannten statistischen Parameter gingen jedoch zu Lasten der Spezifität und der positiven Korrektheit. Diese Werte sanken je nach Zusatzkriterium zwischen 9 % und 15 %

bzw. zwischen 7 % und 9 %. Trotzdem wurden beim Malignitätskriterium "Percentage vessel area > 5,0 % + Klinik (2) relativ hohe Werte von 88 % für die Spezifität und 90 % für die positive Korrektheit erreicht. Kein anderes Kriterium erreichte eine höhere Treffsicherheit oder eine ca. 90%ige Sensitivität und Spezifität gleichzeitig.

n = 74 Primärtumoren	Vor Signalverstärkergabe	Nach Signalverstärkergabe
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 %		
Sensitivität	0,68	0,93
Spezifität	0,88	0,73
Positive Korrektheit	0,88	0,81
Negative Korrektheit	0,69	0,89
Treffsicherheit	0,77	0,84
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % + Klinik (1)		
Sensitivität	0,68	0,93
Spezifität	0,94	0,79
Positive Korrektheit	0,93	0,84
Negative Korrektheit	0,70	0,90
Treffsicherheit	0,80	0,86
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 % + Klinik (2)		
Sensitivität	0,68	0,93
Spezifität	0,97	0,88
Positive Korrektheit	0,97	0,90
Negative Korrektheit	0,71	0,91
Treffsicherheit	0,81	0,91

Tabelle 7-37: Validität der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primärtumoren ohne Rezidivtumoren)

Klinik (1) = Unabhängig von der percentage vessel area werden Hämangiome anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft.

Klinik (2) = Unabhängig von der percentage vessel area werden Hämangiome und akute entzündliche Läsionen anhand des klinischen und sonstigen sonographischen Erscheinungsbildes als benigne eingestuft.

Vor Signalverstärkergabe wurde die höchste Sensitivität (76 %), negative Korrektheit (68 %) und Treffsicherheit (77 %) bei Anwendung des Malignitätskriteriums "Intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 1" beobachtet. Die Kriterien "Intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 2" und "Percentage vessel area $> 5,0$ % + Klinik (2)" wiesen nativ die höchste Spezifität (97 %), letztgenanntes Kriterium zusätzlich die höchste positive Korrektheit (97 %) auf.

Berücksichtigt man ausschließlich die Primär- und nicht die Rezidivtumoren, steigen Sensitivität, negative Korrektheit und Treffsicherheit auf 88 %, 84 % bzw. 84 % beim Kriterium "intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 1" an und bleiben nativ weiterhin in diesen Punkten den anderen Kriterien überlegen. Die Spezifität (97 %) beim Kriterium "Intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 2" sowie die positive Korrektheit (97 %) beim Kriterium "Percentage vessel area $> 5,0$ % + Klinik (2)" sind den anderen Kriterien hinsichtlich dieser statistischen Parameter nativ überlegen.

Nach Signalverstärkergabe ist sowohl unter Berücksichtigung aller Primär- und Rezidivtumoren als auch ausschließlich der Primärtumoren das Kriterium "Intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 1" bezüglich der Sensitivität (94 % bei Primär- und Rezidivtumoren, 95 % nur bei Primärtumoren) allen anderen Kriterien überlegen. Gleiches gilt für das Kriterium "Percentage vessel area $> 5,0$ % + Klinik (2)" hinsichtlich der Spezifität (88 % bei Primär- und Rezidivtumoren, 88 % nur bei Primärtumoren), der positiven Korrektheit (91 % bei Primär- und Rezidivtumoren, 90 % nur bei Primärtumoren) und der Treffsicherheit (87 % bei Primär- und Rezidivtumoren, 91 % nur bei Primärtumoren). Hinsichtlich der negativen Korrektheit sind die Kriterien "Intratumoröse Vaskularisation \geq Grad 1" und "Percentage vessel area $> 5,0$ % + Klinik (2)" bei ausschließlicher Berücksichtigung der Primärtumoren gleichwertig (91 % bei Primärtumoren), während erstgenanntes Kriterium bei Hinzunahme der Rezidivtumoren überlegen ist (88 % bei Primär- und Rezidivtumoren).

In Fällen mit einer Percentage vessel area zwischen 4 % und 6 % erwies sich die Lokalisation der Gefäße als nützliches und zuverlässiges Unterscheidungskriterium bei der Dignitätseinschätzung, da zentrale Tumorgefäße häufiger in malignen Raumforderungen anzutreffen waren. Dieses Kriterium wurde jedoch in der vorliegenden statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Tabelle 7-38 und Tabelle 7-39 veranschaulichen die Ergebnisse der statistischen Auswertung bei Verwendung der unterschiedlichen Malignitätskriterien für die farbdopplersonographische Dignitätseinschätzung epithelialer Raumforderungen der Haut. Diese gesonderte Darstellung erschien angesichts des hohen Anteils epithelialer Tumoren am Gesamtuntersuchungsgut der vorliegenden Studie sinnvoll.

n = 61 epitheliale Tumoren (primär, rezidiv., metastat.)	Vor Signalverstärkergabe	Nach Signalverstärkergabe
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1		
Sensitivität	0,73	0,93
Spezifität	0,81	0,63
Positive Korrektheit	0,92	0,88
Negative Korrektheit	0,52	0,77
Treffericherheit	0,75	0,85
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2		
Sensitivität	0,31	0,71
Spezifität	1,00	0,88
Positive Korrektheit	1,00	0,94
Negative Korrektheit	0,34	0,52
Treffericherheit	0,49	0,75
n = 52 epitheliale Tumoren (nur primär, metastat.)		
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 1		
Sensitivität	0,86	0,94
Spezifität	0,81	0,63
Positive Korrektheit	0,91	0,85
Negative Korrektheit	0,72	0,83
Treffericherheit	0,85	0,85
Malignitätskriterium: Intratumoröse Vaskularisation > Grad 2		
Sensitivität	0,36	0,78
Spezifität	1,00	0,88
Positive Korrektheit	1,00	0,93
Negative Korrektheit	0,41	0,64
Treffericherheit	0,56	0,81

Tabelle 7-38: Validität der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 61 bzw. 52 epitheliale Tumoren mit bzw. ohne Rezidivtumoren)

Grad 0 = kein Gefäß: Es ist kein intratumoröses Gefäß erkennbar.

Grad 1 = 1 - 2 Gefäße: Es sind ein bis zwei intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 2 = 3 - 5 Gefäße: Es sind drei bis fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar.

Grad 3 = mehr als 5 Gefäße: Es sind mehr als fünf intratumoröse Gefäße in der gewählten Schnittebene erkennbar

n = 61 epitheliale Tumoren (primär, rezidiv., metastat.)	Vor Signalverstärkergabe	Nach Signalverstärkergabe
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 %		
Sensitivität	0,56	0,84
Spezifität	0,94	0,75
Positive Korrektheit	0,96	0,90
Negative Korrektheit	0,43	0,63
Treffericherheit	0,66	0,82
n = 52 epitheliale Tumoren (nur primär, metastat.)		
Malignitätskriterium: percentage vessel area > 5,0 %		
Sensitivität	0,64	0,92
Spezifität	0,94	0,75
Positive Korrektheit	0,96	0,89
Negative Korrektheit	0,54	0,80
Treffericherheit	0,73	0,87

Tabelle 7-39: Validität der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 61 bzw. 52 epitheliale Tumoren mit bzw. ohne Rezidivtumoren)

7.5.10 Meßwerte

Diagnose	Binnenecho	Grenzecho
Abszeß	1	2
Abszeß	2	2
Angiosarkom	2	0
Angiosarkom	1	0
Basaliom (prim.)	2	1
Basaliom (prim.)	3	1
Basaliom (prim.)	2	1
Basaliom (prim.)	2	2
Basaliom (prim.)	2	1
Basaliom (prim.)	2	0
Basaliom (prim.)	1	1
Basaliom (prim.)	4	1
Basaliom (prim.)	2	0
Basaliom (prim.)	1	2
Basaliom (prim.)	2	1
Basaliom (prim.)	2	1
Basaliom (prim.)	1	1
Basaliom (prim.)	2	1
Basaliom (prim.)	2	1
Basaliom (prim.)	2	1
Basaliom (prim.)	2	1
Basaliom (prim.)	2	1
Basaliom (prim.)	1	1
Basaliom (prim.)	2	1
Basaliom (prim.)	3	1
Basaliom (prim.)	2	2
Basaliom (prim.)	1	0
Basaliom (prim.)	2	1
Basaliom (rez.)	3	0
Basaliom (rez.)	2	0
Basaliom (rez.)	1	0
Basaliom (rez.)	1	0
Basaliom (rez.)	2	1

Basaliom (rez.)	2	0
Carcinoma in situ	2	0
Entzündliche Läsion	2	0
Entzündliche Läsion	2	0
Entzündliche Läsion	2	0
Hämangiom	2	1
Hämangiom	2	0
Hämatom	2	1
Hautmetastase (Plattenepithel)	1	2
Hautmetastase (Plattenepithel)	1	2
Hautmetastase (Plattenepithel)	2	1
Hautmetastase (Plattenepithel)	1	1
Hautmetastase (Schilddrüse)	2	2
Histiozytom	2	1
Lipom	2	1
Lipom	1	1
Malignes Melanom	2	1
Naevuszellnaevus	2	1
Naevuszellnaevus	2	0
Naevuszellnaevus	2	1
Plattenepithelkarzinom (prim.)	1	1
Plattenepithelkarzinom (prim.)	2	1
Plattenepithelkarzinom (prim.)	1	1
Plattenepithelkarzinom (prim.)	2	1
Plattenepithelkarzinom (prim.)	2	1
Plattenepithelkarzinom (prim.)	2	1
Plattenepithelkarzinom (prim.)	2	1
Plattenepithelkarzinom (rez.)	3	0

Plattenepithelkarzinom (rez.)	2	1
Plattenepithelkarzinom (rez.)	2	0
Senile Hyperkeratose	3	0
Talgdrüsenkarzinom	1	2
Verruca seborrhoica (klin.)	2	1
Verruca seborrhoica (klin.)	2	1
Verruca seborrhoica (klin.)	2	1
Verruca seborrhoica (klin.)	3	1
Verruca seborrhoica (klin.)	1	1
Verruca seborrhoica (klin.)	3	1
Verruca seborrhoica (klin.)	2	1
Verruca seborrhoica (klin.)	2	1
Verruca seborrhoica (klin.)	3	1
Verruca seborrhoica (hist.)	2	0
Verruca seborrhoica (hist.)	2	1
Verruca seborrhoica (hist.)	2	1
Verruca seborrhoica (hist.)	3	1
Verruca seborrhoica (hist.)	1	1
Verruca seborrhoica (hist.)	2	0
Verruca plana (klin.)	2	1
Verruca plana (klin.)	2	1
Verruca plana (hist.)	2	1

Tabelle 7-40: Morphologische Analyse (klin. = durch Verlaufsbeobachtung gesichert, hist. = durch histologische Analyse gesichert)

Diagnose	Gefäßzahl intratumorös (nativ)	Gefäßzahl intratumorös (LV)	Percentage vessel area (nativ)	Percentage vessel area (LV)
Abszeß	0	0	0	0
Abszeß	0	2	0	12,7
Angiosarkom	3	3	25,2	32,1
Angiosarkom	3	3	31,2	45,7
Basaliom (prim.)	1	2	2,3	9,2
Basaliom (prim.)	2	2	15,4	18,2
Basaliom (prim.)	1	2	12,1	17,9
Basaliom (prim.)	2	3	17,9	32,7
Basaliom (prim.)	1	2	10,9	22,6
Basaliom (prim.)	1	2	5,8	10,3
Basaliom (prim.)	1	3	34,0	52,4
Basaliom (prim.)	3	3	15,9	46,2
Basaliom (prim.)	1	2	3,3	4,3
Basaliom (prim.)	0	2	0	9,6
Basaliom (prim.)	2	3	9,5	21,7
Basaliom (prim.)	1	2	9,7	21,1
Basaliom (prim.)	3	3	25,2	29,6
Basaliom (prim.)	1	2	9,1	20,2
Basaliom (prim.)	1	2	4,4	19,7
Basaliom (prim.)	1	1	2,6	5,3
Basaliom (prim.)	1	1	7,7	7,7
Basaliom (prim.)	1	1	3,7	5,4
Basaliom (prim.)	2	3	26,9	64,4
Basaliom (prim.)	0	1	0	9,9
Basaliom (prim.)	0	1	0	6,3
Basaliom (prim.)	1	2	3,7	11,4
Basaliom (prim.)	0	0	0	0
Basaliom (prim.)	1	3	9,9	32,7
Basaliom (rez.)	0	0	0	0
Basaliom (rez.)	0	2	0	14,1
Basaliom (rez.)	0	1	0	6,2
Basaliom (rez.)	0	1	0	4,5
Basaliom (rez.)	0	2	0	15,4

Basaliom (rez.)	0	1	0	3,4
Carcinoma in situ	2	3	26,2	29,1
Entzündliche Läsion	1	2	4,8	11,0
Entzündliche Läsion	3	3*	25,9	-.*
Entzündliche Läsion	0	0	0	0
Hämangiom	1	3	8,3	25,6
Hämangiom	1	2	5,3	6,6
Hämatom	0	0	0	0
Hautmetastase (Plattenepithel)	1	1	4,1	5,3
Hautmetastase (Plattenepithel)	2	3	10,0	14,8
Hautmetastase (Plattenepithel)	2	3	14,5	27,8
Hautmetastase (Plattenepithel)	3	3	22,7	32,1
Hautmetastase (Schilddrüse)	2	3	6,3	19,6
Histiozytom	0	0	0	0
Lipom	0	0	0	0
Lipom	0	0	0	0
Malignes Melanom	3	3	20,7	34,8
Naevuszellnaevus	0	0	0	0
Naevuszellnaevus	0	0	0	0
Naevuszellnaevus	0	0	0	0
Plattenepithelkarzinom (prim.)	2	2	10,5	10,8
Plattenepithelkarzinom (prim.)	1	3	9,0	23,1
Plattenepithelkarzinom (prim.)	3	3	9,9	14,6
Plattenepithelkarzinom (prim.)	2	3	35,8	42,3
Plattenepithelkarzinom (prim.)	1	2	5,9	15,9
Plattenepithelkarzinom (prim.)	1	2	3,4	19,2
Plattenepithelkarzinom (prim.)	0	0	0	0
Plattenepithelkarzinom (rez.)	1	2	9,9	14,6

Plattenepithelkarzinom (rez.)	3	3	8,9	20,9
Plattenepithelkarzinom (rez.)	0	1	0	4,5
Senile Hyperkeratose	1	1	10,7	14,8
Talgdrüsenkarzinom	3	3	34,1	50,9
Verruca seborrhoea (klin.)	0	0	0	0
Verruca seborrhoea (klin.)	0	1	0	4,8
Verruca seborrhoea (klin.)	0	0	0	0
Verruca seborrhoea (klin.)	0	0	0	0
Verruca seborrhoea (klin.)	0	0	0	0
Verruca seborrhoea (klin.)	1	2	4,1	6,9
Verruca seborrhoea (klin.)	0	0	0	0
Verruca seborrhoea (klin.)	0	0	0	0
Verruca seborrhoea (klin.)	0	0	0	0
Verruca seborrhoea (hist.)	0	0	0	0
Verruca seborrhoea (hist.)	0	0	0	0
Verruca seborrhoea (hist.)	0	1	0	5,8
Verruca seborrhoea (hist.)	0	1	0	10,7
Verruca seborrhoea (hist.)	1	2	1,4	4,4
Verruca seborrhoea (hist.)	0	0	0	0
Verruca plana (klin.)	0	0	0	0
Verruca plana (klin.)	0	1	0	2,9
Verruca plana (hist.)	0	0	0	0

Tabelle 7-41: Vaskularisationsanalyse (sämtliche Angaben als Grade, percentage vessel area in %, LV = nach Levovistgabe, klin. = durch Verlaufsbeobachtung gesichert, hist. = durch histologische Analyse gesichert)

* Nur geschätzter bzw. kein Wert nach Signalverstärkergabe, da wegen fraglicher Galaktoseintoleranz auf eine Levovistgabe verzichtet wurde.

7.6 Fallbeispiele

Abbildung 7-7 - Abbildung 7-10: **Benigner Naevuszellnaevus:** Mittelgradig echogene, inhomogene Raumforderung (offene Pfeile) mit partiell scharfem Grenzecho und weder vor noch nach Levovistgabe erkennbarer intratumoröser Vaskularisation. Mit Ausnahme des am dorsalen rechten Tumorrand gelegenen arteriellen, tumorpetalen Gefäßes (geschlossener Pfeil) war in keinem Fall ein Dopplerspektrum ableitbar, so daß es sich bei den erkennbaren Farbpixeln um Artefakte handeln dürfte. Während weder die Grenzecho- noch die Binnenechogenitäts- oder -strukturanalyse einen malignen Tumor hätten ausschließen können, gelang dieses mit Hilfe der signalverstärkten Vaskularisationsanalyse zuverlässig, da sowohl weniger als zwei intratumoröse Gefäße erkennbar waren als auch die Percentage vessel area deutlich unter 5,0 % lag. Auch zentrale Tumorgefäße waren nicht erkennbar. (Bildmaßstab: Maximaler Abstand vom oberen Bildrand zum tiefsten dargestellten Tumorpunkt: ca. 3,2 mm.)

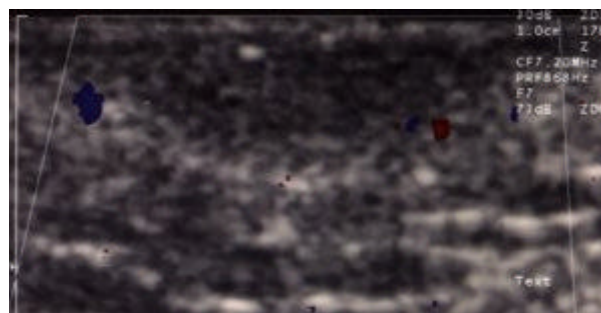


Abbildung 7-7: Native (= vor Levovistgabe) frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.

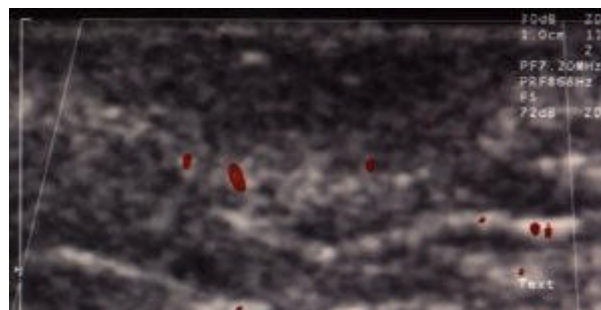


Abbildung 7-8: Native (= vor Levovistgabe) amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.

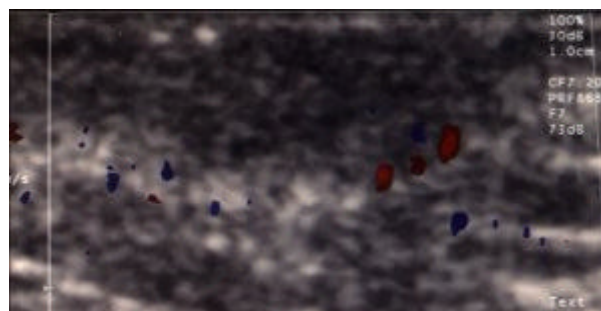


Abbildung 7-9

Abbildung 7-9: Signalverstärkte (= nach Levovistgabe) frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie. Weiterhin sind nur im Randbereich kleine peritumoröse Gefäße und in der rechten Tumorthälfte zwei blau kodierte intratumoröse Farbpixel erkennbar, welche wegen ihrer nur in dieser Abbildung gegebenen Erkennbarkeit und wegen der fehlenden Ableitbarkeit eines Dopplerspektrums am ehesten Farbblitzartefakten entsprechen dürften.

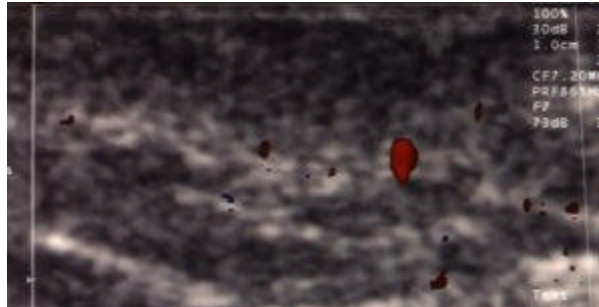


Abbildung 7-10: Signalverstärkte (= nach Levovistgabe) amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie (peritumoröses arterielles Versorgungsgefäß).

Abbildung 7-11.- Abbildung 7-14: **Benigner Naevuszellnaevus:** Mittelgradig echogene, leicht inhomogene Raumforderung mit unscharfem Grenzecho (Pfeile) und weder vor noch nach Levovistgabe erkennbarer intra-, jedoch kräftiger peritumoröser Vaskularisation (farbkodiert). (Bildmaßstab: Maximaler Abstand vom oberen Bildrand zum tiefsten dargestellten Tumorpunkt: ca. 2,9 mm.)

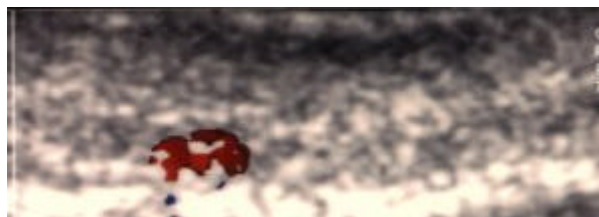


Abbildung 7-11: Native frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.

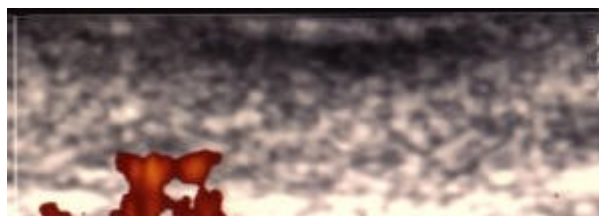


Abbildung 7-12: Native amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.

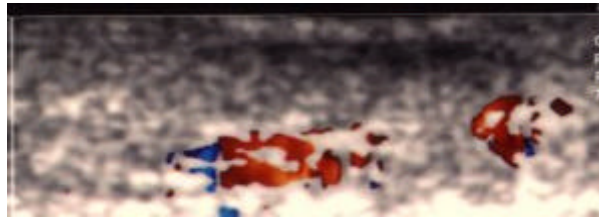


Abbildung 7-13: Signalverstärkte frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.

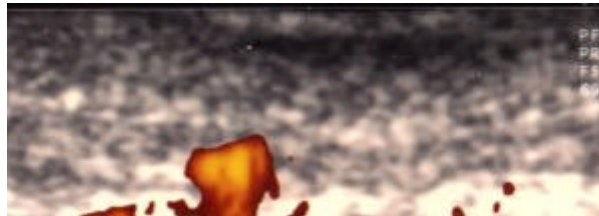


Abbildung 7-14: Signalverstärkte frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.

Abbildung 7-15 - Abbildung 7-18: **Benigne Verruca seborrhoica**: Mittelgradig echogene, inhomogene Raumforderung mit partiell scharfem Grenzecho und weder vor noch nach Levovistgabe erkennbarer intratumoröser Vaskularisation, nach Signalverstärkerapplikation jedoch erkennbarer geringer peritumoröser Vaskularisation. (Bildmaßstab: Maximaler Abstand vom oberen Bildrand zum tiefsten dargestellten Tumorpunkt: ca. 3,8 mm.)

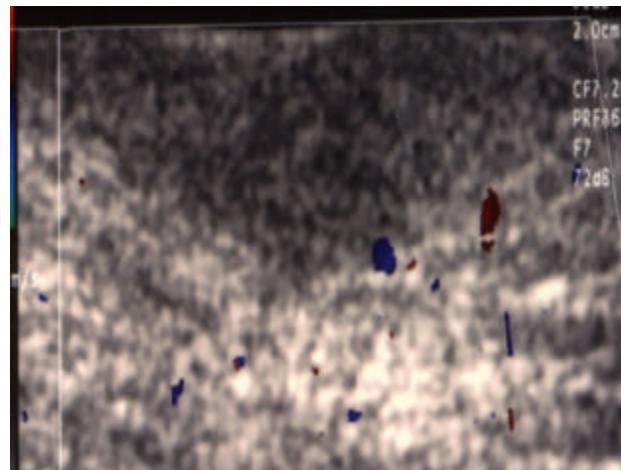


Abbildung 7-15: Native frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.

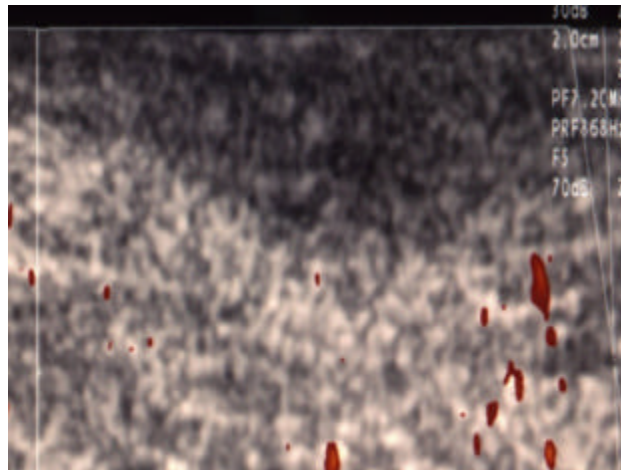


Abbildung 7-16: Native amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.

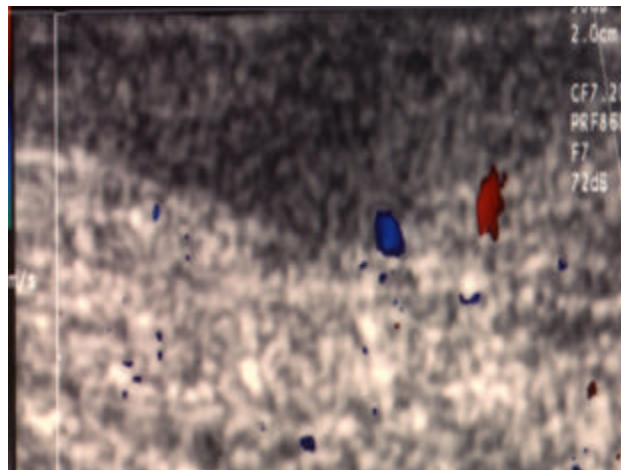


Abbildung 7-17: Signalverstärkte frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.

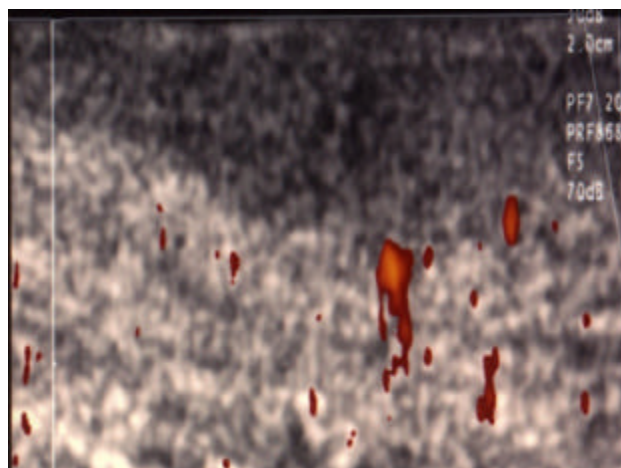


Abbildung 7-18: Signalverstärkte amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.

Abbildung 7-19 - Abbildung 7-22: **Basaliom**: Mittelgradig echogene, leicht inhomogene Raumforderung mit nahezu komplett scharfem Grenzecho (kleine Pfeile). Vor Levovistgabe sind allenfalls eine diskrete peritumoröse und sehr geringe intratumoröse Vaskularisation (große Pfeile) erkennbar, während nach Signalverstärkerapplikation insbesondere in der Powerdopplersonographie eine ausgeprägte intratumoröse Vaskularisation (große Pfeile) apparent wird. Der Farbstreifen am schallkopffernen Tumorrand entspricht einem Grenzzonenartefakt (gebogener Pfeil). (Bildmaßstab: Maximaler Abstand vom oberen Bildrand zum tiefsten dargestellten Tumorpunkt: ca. 15,1 mm.)

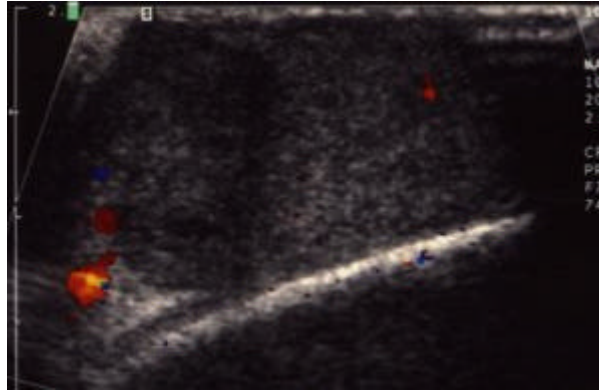


Abbildung 7-19: Native frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.

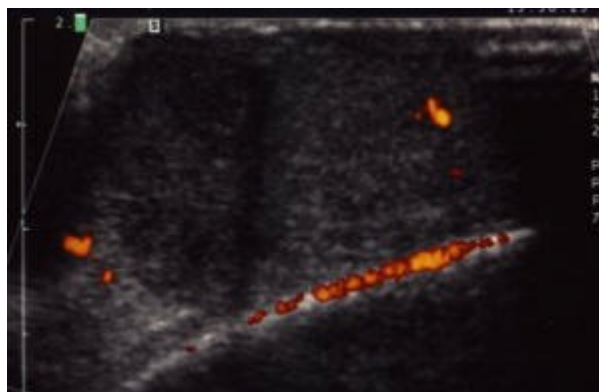


Abbildung 7-20: Native amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.

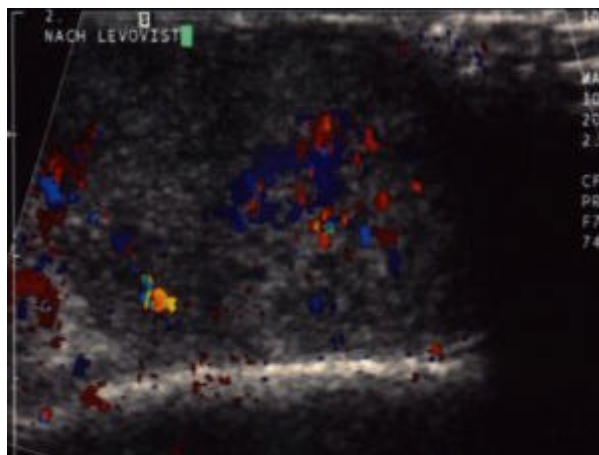


Abbildung 7-21: Signalverstärkte frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.

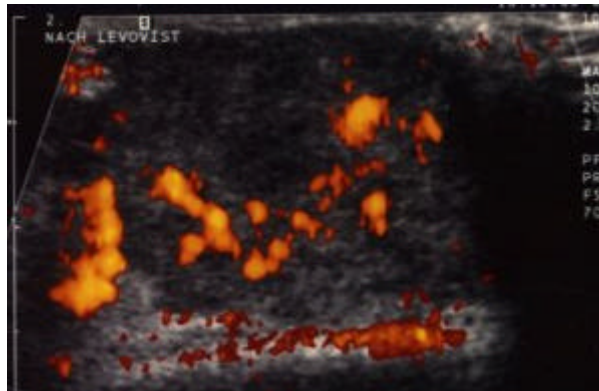


Abbildung 7-22: Signalverstärkte amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.

Abbildung 7-23 - Abbildung 7-26: **Undifferenziertes Talgdrüsenkarzinom:** Echoarme, weitgehend homogene Raumforderung mit nahezu komplett scharfem Grenzecho (kleine Pfeile), B-modus-sonographisch also eher benigne imponierend. Bereits vor und nur geringgradig deutlicher nach Levovistgabe sind die intratumoröse, retikuläre, verzweigte und torquierte Angioneogenese und Hypervaskularisation (gerader Pfeil), welche sich weit zentropetal erstreckt, und insbesondere in der Powerdopplersonographie auch die peritumoröse, den Tumorrand penetrierende Vaskularisation (gebogener Pfeil) erkennbar. Eine benigne Raumforderung kann wegen der multiplen intratumorös erkennbaren Gefäße, der deutlich über 5,0 % liegenden Percentage vessel area und des Vaskularisationsmusters mit irregulärer Architektur und auch zentral intratumorösen Anteilen bei klinisch fehlenden Entzündungszeichen ausgeschlossen werden. (Bildmaßstab: Maximaler Abstand vom oberen Bildrand zum tiefsten dargestellten Tumorpunkt: ca. 14,4 mm.)

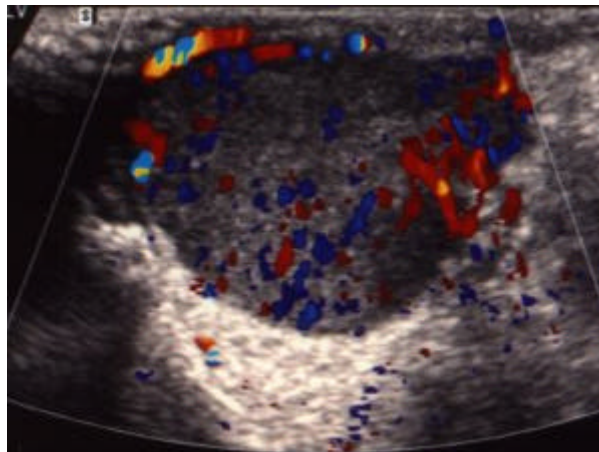


Abbildung 7-23: Native frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.

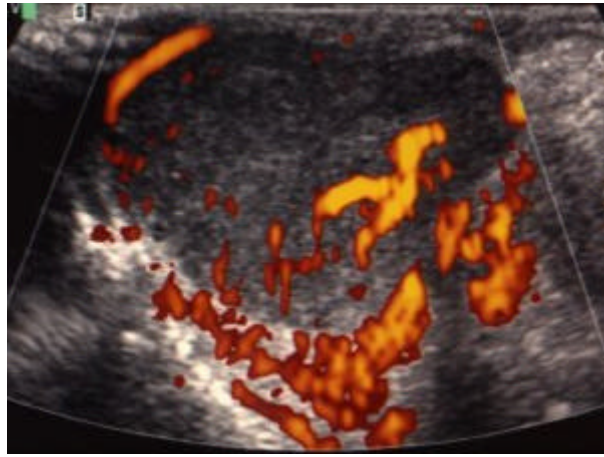


Abbildung 7-24: Native amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.

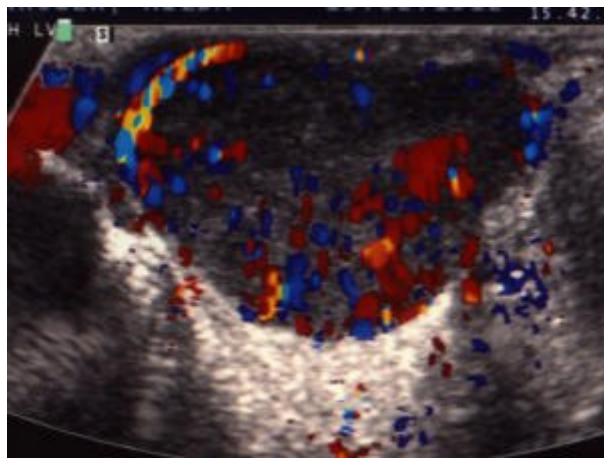


Abbildung 7-25: Signalverstärkte (= nach Levovistgabe) frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.

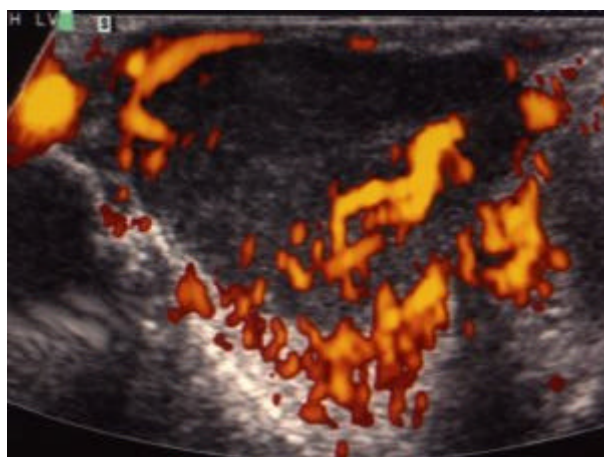


Abbildung 7-26: Signalverstärkte (= nach Levovistgabe) amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.

Abbildung 7-27 - Abbildung 7-30: **Plattenepithelkarzinom**: Mittelgradig echogene, inhomogene Raumforderung mit nur partiell scharfem Grenzecho (offene Pfeile). Vor Levovistgabe ist nahezu ausschließlich die peritumoröse (gerader Pfeil), nach Signalverstärkerapplikation auch die ausgeprägte intratumoröse Vaskularisation (gebogene Pfeile) erkennbar im Sinne einer typischen malignen Neovaskularisation. (Bildmaßstab: Maximaler Abstand vom oberen Bildrand zum tiefsten dargestellten Tumorpunkt: ca. 4,6 mm.)

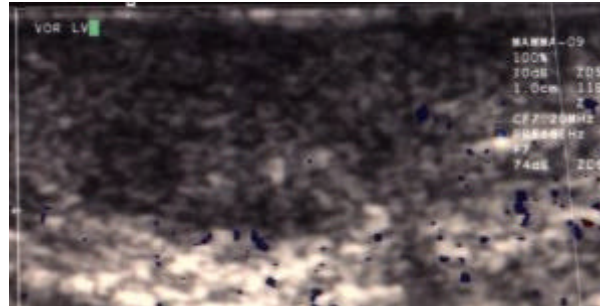


Abbildung 7-27: Native (= vor Levovistgabe) frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.

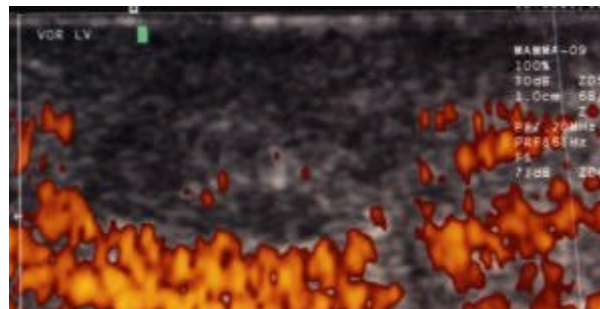


Abbildung 7-28

Abbildung 7-28: Native amplitudenkodierte (Power-) Farbdopplersonographie. Ausgeprägte peritumoröse, konfluierende Farbartefakte als Nachweis der fehlenden Erkennbarkeit der intratumorösen Vaskularisation im Nativbild trotz Übersteuerung der Farbverstärkung (in Abbildung 7-27, Abbildung 7-29 und Abbildung 7-30 wieder auf das Normalmaß reduziert).

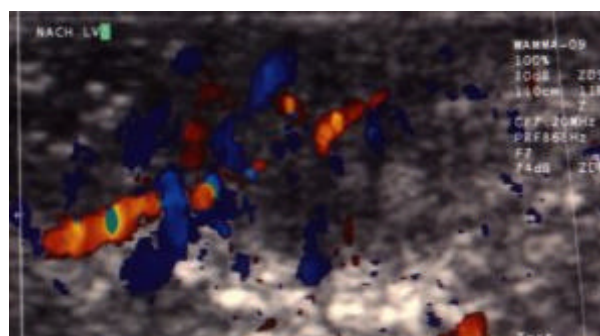


Abbildung 7-29: Signalverstärkte (= nach Levovistgabe) frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.

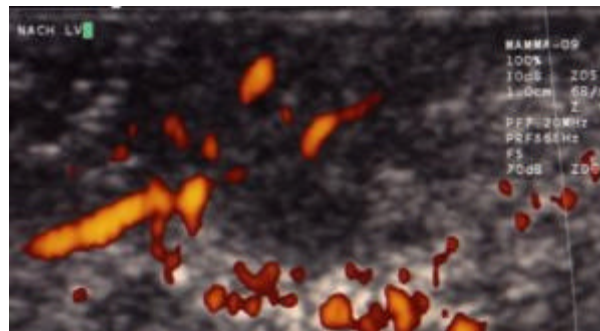


Abbildung 7-30: Signalverstärkte amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.

7.7 Diskussion

Inspektorisch können zur Beurteilung von Hauttumoren ausschließlich die sichtbaren Anteile herangezogen werden, wobei als Bewertungsparameter Tumorgöße und -morphologie berücksichtigt werden können. Binnenstruktur, Tiefenausdehnung und Infiltration von Nachbarstrukturen können nur durch den Einsatz bildgebender Verfahren evaluiert werden (76,89,154). Hierbei ist ein qualitativ suffizient die bestehenden Fragen beantwortendes, kosteneffizientes, den Patienten wenig belastendes, ubiquitär verfügbares und jederzeit wiederholbares Verfahren gefordert. Diverse Autoren haben sich inzwischen mit der Frage des geeigneten bildgebenden Verfahrens beschäftigt, beginnend mit Breslow 1970 (13,14,15) und Clark 1969 (29).

Als erstes bildgebendes Verfahren hielt die Sonographie unter Verwendung von hochfrequenten und somit hochauflösenden Schallsonden Einzug in die bildgebende Diagnostik der Haut. 1979 wurde bereits anhand von Spannungssoszillationskurven die Hautdicke bestimmt (3.). Seit 1992 ist bekannt, daß die B-Modus-Sonographie eine Korrelation zwischen sonomorphologischem und histologischem Befund ermöglicht (56,71,154). Die Veränderungen der Hautstruktur infolge des Tumorwachstums wurden analysiert (56), wobei bereits seit 1973 bekannt ist, daß sich die meist echoarme Raumforderung in der echoreichen, kollagenfaserreichen Dermis (46) bei infiltrativem Wachstum sonographisch nachweisen läßt. Es gelang jedoch nicht, z. B. maligne Melanome sonomorphologisch im B-Bild von benignen Raumforderungen zuverlässig zu differenzieren (53,54,130,139,168).

Eine Einschätzung der Dignität von Hauttumoren gelang auch mit Hilfe der Kernspintomographie nicht zuverlässig trotz des Einsatzes von Oberflächenspulen (98,155), obwohl sich bei benignen Tumoren ein eher homogenes Signal fand (155) und maligne Melanome in der T2-Gewichtung ein höheres Signal gegenüber der Subkutis aufwiesen als melaninhaltige benigne Tumoren (98,155,156). Mäurer beobachtete ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis maligner Tumoren in der T2-Gewichtung und in der nativen und kontrastverstärkten fettsaturierten Sequenz bei Einsatz einer hochauflösenden Oberflächenspule, desweiteren einen signifikanten Unterschied des Kontrastes zwischen Tumor, Subkutis und Dermis bei Einsatz fettsaturierter Sequenzen (98). Eine Dignitätsbestimmung anhand morphologischer Kriterien gelang nicht, jedoch lieferten das Signal-Rausch- und das Kontrast-Rausch-Verhältnis in fettsaturierten Sequenzen Unterscheidungsmerkmale zwischen benignen und malignen melaninhaltigen Tumoren. Die Kontrastmittelapplikation brachte keinen Erkenntnisgewinn hinsichtlich der histologischen Zuordnung. (98). Angesichts ökonomischer Zwänge und fehlender ubiquitärer Verfügbarkeit derartiger Techniken bei nicht sicher zuverlässigen Ergebnissen bleibt jedoch die sonographische Diagnostik von zentraler diagnostischer Bedeutung.

In der vorliegenden Studie konnten wie in früheren Studien mit höherfrequenten Schallsonden die B-Modus-Kriterien keinen entscheidenden Beitrag zur Differentialdiagnose oder Dignitätseinschätzung leisten (53,54,130,139,168). Das Binnenecho von benignen und malignen Tumoren war nicht signifikant verschieden. 66 % aller Tumoren waren etwas echoreicher als die Subkutis und etwas echoärmer als die Dermis, wie bereits aus früheren Untersuchungen bekannt (56). Vom mittleren Echogenitätsgrad abweichende Werte auf unserer Binnenechoskala traten zwar häufiger bei malignen Tumoren auf, konnten jedoch ebenfalls nicht als spezifisch angesehen werden (Tabelle 7-2 und Tabelle 7-3). Auch die Homogenitätsbeurteilung lieferte allenfalls bei Basaliomen, die charakteristisch inhomogen erschienen mit kräftigen punktuellen Binnenechos, differentialdiagnostische Hinweise, wie auch in der Literatur beschrieben (39,72). Die punktuellen Echos entsprechen hierbei kleinen intratumoralen Verkalkungen (72). Während der Anteil dieser charakteristisch sich darstellenden Basaliome in der Literatur mit 96 % (72) bzw. 57 % (102) angegeben wird, lag dieser bei unserem Patientenkollektiv bei 60 %. Leider sind auch diese Kriterien zu unspezifisch für eine zuverlässige Differentialdiagnose, da sie auch bei benignen Tumoren zu finden sind.

Besonders schwierig einzuschätzen und insbesondere in ihrer Ausdehnung abzugrenzen waren in

der vorliegenden Studie die zum umgebenden Gewebe nahezu isoechogenen Tumoren, die allerdings nur selten auftraten. Der größte Teil der Tumoren (74,7 %) ließ sich zumindest partiell gut vom umgebenden Gewebe abgrenzen (Tabelle 7-4 und Tabelle 7-5). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Außenkonturschärfe zwischen malignen und benignen Tumoren, so daß sich in Übereinstimmung mit der Literatur (102) auch hier allenfalls bei Basaliomen, die geringgradig häufiger als andere Tumoren ein zumindest partiell unscharfes Grenzecho zeigten, ein verwertbarer differentialdiagnostischer Hinweis ergeben könnte. In der Literatur sind Basaliome in der Regel jedoch echoärmer im Vergleich zur Umgebung beschrieben als in unserer Studie (102), einerseits wohl durch subjektive Faktoren, andererseits jedoch auch durch das stark variable Erscheinungsbild der Basaliome bedingt. Einen weiteren Aspekt dürfte die unterschiedliche Schallsondenfrequenz in den verschiedenen Studien darstellen. Zum Verständnis des innerhalb der einzelnen Tumorarten und Dignitätsgruppen sehr breite Spektrum des Grenzechoverhaltens muß dessen sehr unterschiedliche Kausalität berücksichtigt werden. Verdrängung, Infiltration oder entzündlich-reaktiv bedingte Veränderungen des umgebenden Gewebes lassen die Tumorauslenkung verwischen und führen zu einer gesteigerten Perfusion des peritumorösen Gewebes. Eine Zuordnung dieses eventuell bereits von feinsten Tumorausläufern durchsetzten Randsaums zum Tumor oder zur Umgebung ist sonographisch kaum möglich. Die Impedanzänderungen zwischen Tumor und Umgebung sind fließend, so daß die minimalen Helligkeitsunterschiede im B-Bild keine eindeutige Grenzziehung erlauben. Die inflammatorisch-reaktive Immigration von Entzündungszellen bewirkt eine im B-Bild gleichartige Änderung des akustischen Widerstandes und ist somit sonographisch nicht von einer tumorösen Infiltration differenzierbar. Insbesondere bei tieferliegenden peritumorösen Infiltrationen ist eine Beurteilung zusätzlich durch die Abschwächung der Schallwellen in Abhängigkeit von der Schalleindringtiefe und somit der Schallsondenfrequenz erschwert. Bei der von uns verwendeten Eindringtiefe von meist 20 mm stellte sich dieses Problem bei einer Schallsondenfrequenz von 12 MHz allerdings nicht. In der Literatur wurden zwar diverse Charakteristika der verschiedenen Hauttumoren beschrieben, jedoch wurde eine zuverlässige Gewebsdifferenzierung anhand des B-Modus trotz Einsatzes höherfrequenter und somit höherauflösender Schallsonden als in unserer Studie nahezu übereinstimmend negiert (11,12,39,76,102,105).

Ein nicht unwesentlicher Faktor bei der B-Bild-Bewertung ist das Schallverhalten dorsal der zu untersuchenden Läsion (siehe auch Kap. 2.2). Sie gibt Auskunft über die liquiden und nekrotischen bzw. soliden und verkalkten Anteile einer Raumforderung. Schwierigkeiten bei der Beurteilung dieser dorsalen Schallabschwächung bzw. -verstärkung ergaben sich in unserer Studie nur in einem Fall infolge eines hohen Impedanzunterschiedes vom Ultraschallgel zur Tumoroberfläche bei einem bereits oberflächlich stark sklerosierten Basaliom mit entsprechend stark reduzierter Schalltransmission. Weitere Schwierigkeiten in der B-Modus-Sonographie ergaben sich bei lokalen Rezidivtumoren, deren Umgebung infolge postoperativ-narbiger Störungen der physiologischen Hautanatomie derartig inhomogen und von der normalen dermalen Echostruktur verschieden war, daß die Abgrenzung mehrerer Rezidivbasaliome von ihrer Umgebung in unserer Studie teilweise kaum möglich war.

Die Bestimmung der transversalen und vertikalen Tumordurchmesser und der infiltrierten Schichten ist elementarer Bestandteil der praeoperativen sonographischen Evaluation für die Planung der Exzision und einer eventuellen Transplantatdeckung des exzidierten Bezirkes. Insbesondere der sklerodermiforme Subtyp des Basalioms ist inspektorisch in seiner lateralen Ausdehnung schwer erfaßbar (102). Prognostisch ist die exakte Infiltrationstiefenbestimmung jedoch nicht von prognostischer Bedeutung bei Basaliomen (102), jedoch durchaus bei anderen Tumoren wie z. B. bei malignen Melanomen (139). Auch für nicht invasive Therapieformen wie Kryo- oder Strahlentherapie ist zur Einstellung von Bestrahlungsfeld und Kryowirkungtiefe eine möglichst exakte Tumorgrößenbestimmung erforderlich, die palpatorisch unzuverlässig ist (45) und daher sonographisch erfolgen sollte. Mehraein zeigte bei 114 unterschiedlichen Läsionen eine Korrelation von $r = 0,90$ zwischen histometrischer und sonographischer Tumorgrößenbestimmung, wobei die sonographische Größenbestimmung eher zu höheren Durchmessern führte (11,12,69,102,139,141). In einer weiteren Studie fand sich bei je 20 benignen und malignen Tumoren ein Korrelationskoeffizient von 0,87 (76). Diese Studien sind wegen unterschiedlicher Schallsondenfrequenzen und technischer Gerätestandards mit der Konsequenz unterschiedlicher räumlicher Auflösung nicht immer vergleichbar, spiegeln jedoch einen eindeutigen Trend wider. In unserer Studie wurde wegen dieser bekannten sehr hohen Korrelation zwischen Sonographie und Histometrie auf eine erneute exakte Abgleichung verzichtet und zur Tumorgrößenbestimmung auf

die sonographisch gewonnenen Daten zurückgegriffen.

Wesentliche Hinweise auf die Dignität der in unserer Studie untersuchten Raumforderungen ergaben sich in der farbkodierten Duplexsonographie. Die Unterschiede in der Vaskularisation aller bzw. nur epithelialer maligner und benigner Tumoren waren sowohl qualitativ als auch quantitativ signifikant (Tabelle 7-15 - Tabelle 7-37 und Begleittexte, $p < 0,01$). Nahezu alle malignen Tumoren waren kräftig vaskularisiert, während in benignen Tumoren häufig allenfalls ein angedeuteter oder überhaupt kein Vaskularisationsnachweis gelang (Tabelle 7-8. - Tabelle 7-14). Hierbei wurden die dignitätsspezifischen Unterschiede bezüglich des prozentualen Gefäßanteils an der Tumorquerschnittsfläche (= percentage vessel area) besonders deutlich nach Signalverstärkerapplikation. Bei Annahme einer Percentage vessel area von über 5,0 % als Malignitätskriterium ergab sich eine Spezifität von 88 % vor und von 73 % nach und eine Sensitivität von 60 % vor und von 86 % nach Levovistgabe. Bei Raumforderungen, deren Dignität bei einer Percentage vessel area zwischen 4 % und 6 % zweifelhaft erschien, konnte als relativ verlässliches Hilfskriterium die Lokalisation der Gefäße im Tumor hinzugezogen werden. Als sekundäres Malignitätskriterium wurde in diesen Fällen eine zentrale Gefäßlokalisation gewertet, wobei jedoch auch in benignen Tumoren ein derartiges Gefäßbild nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte. Neben diesen von uns verwendeten Kriterien sind in der Literatur weitere Malignitätshinweise zu finden wie z. B. ein größerer Gefäßdurchmesser als in benignen Tumoren, eine dünnere Gefäßwand mit spärlicher entwickelter Muskelschicht und zahlreiche arteriovenöse Shunts insbesondere in der Tumorperipherie, erkennbar an der konsekutiven abnormalen Flußcharakteristik (75), welche zwar auch in unserer Studie beobachtet werden konnten, jedoch nicht zur Dignitätsbestimmung beitrugen.

In der vorliegenden Studie wurden signalverstärkt mittels des Kriteriums "percentage vessel area > 5,0 %" sieben farbdopplersonographisch falsch negative Diagnosen bei drei Primärtumoren (zwei Basaliome, ein Plattenepithelkarzinom) und vier Rezidivtumoren (drei Basaliome, ein Plattenepithelkarzinom) gestellt, während dieses nativ bei 20 Raumforderungen geschah. U. a. ließ sich in einem zum zweiten Mal rezidivierenden Basaliom mit ausgeprägten narbigen Umgebungsveränderungen keine Vaskularisation nachweisen. Ein Plattenepithelkarzinom mit nur einem peripheren zuführenden Gefäß wurde ebenfalls als nicht maligne eingestuft. Eine Plattenepithelkarzinommetastase mit ebenfalls nur einem sonographisch erkennbaren zuführenden Gefäß mit diskreter Tumorrandpenetration wurde nach Levovistgabe nur knapp als maligne eingestuft (Tabelle 7-12 - Tabelle 7-14, Tabelle 7-25 - Tabelle 7-27, Tabelle 7-28 - Tabelle 7-33, Tabelle 7-41).

Falsch positiv wurden nach Signalverstärkergabe unter alleiniger Anwendung des Kriteriums "percentage vessel area > 5,0 %" neun (nativ: vier) Läsionen, u. a. drei Verrucae seborrhoicae, ein Abszeß, eine weitere entzündliche Hautveränderung, eine senile Hyperkeratose und zwei Hämangiome, beurteilt. Die senile Hyperkeratose stellte sich 1,8 x 5,3 mm groß ohne erkennbares Grenzecho und mit einem der Dermis ähnlichen Binnenecho dar bei gleichzeitiger Hypervaskularisation. Bei der postoperativen entzündlichen Läsion waren bei kaum aussagekräftigem B-Bild die innerhalb der Läsion gelegenen Gefäße in der Farbdopplersonographie zahlreich und insbesondere zentral sehr intensiv. In einem derartigen Fall könnte jedoch eventuell die klinische Suche nach lokalen Anzeichen einer entzündlichen Veränderung und ein kurzzeitiger antiinflammatorischer Therapieversuch mit anschließender sonographischer Kontrolluntersuchung weiterhelfen, der im vorliegenden Falle nicht erfolgte. Die Levovistgabe konnte hier keine wesentlichen zusätzlichen dignitätsspezifischen Aspekte beitrugen.

Zahlreiche tierexperimentelle Studien belegen eine Abhängigkeit des Tumorwachstums von der Angiogeneese, die in höherem Ausmaß typisch für maligne (50), jedoch in der Regel nicht für benigne Tumoren ist (42). Diese erhöhte Angiogeneese wurde insbesondere auch bei malignen Melanomen mit progressivem Tumorwachstum beobachtet (144,149,161), hervorgerufen durch das von Tumorzellen produzierte Protein angiogenin (42). Benigne Tumoren sind hingegen mit Hyperämie bei Gefäßektasie ohne wesentliche Angiogeneese assoziiert (164). Tierexperimentell geht die Angiogeneeseinduktion mit einer rapiden Tumorvergrößerung einher (150). Zusätzlich finden sich weitere Faktoren einer progressiven Malignität wie z.B. eine vergrößerte

Zellwachstumsfraktion (increased cell growth fraction) und ein reduzierter Zelluntergang (decreased cell loss factor) (129). Ein Tumorwachstum ohne Neovaskularisation soll nur bis zu einem maximalen Tumordurchmesser von 1 - 2 mm möglich sein, da bei größeren Tumoren eine ausschließlich diffusionsbedingte Nutrition nicht mehr möglich ist (150). Die experimentelle Implantation von Biopsieprodukten humaner Hauttumoren in die Wangenschleimhaut bei Hamstern offenbarte die intensive Vasoproliferation, Vasodilatation und Schlängelung der Tumorgefäße, wobei sich benigne Tumoren mit charakteristischer vaskulärer Struktur wie vaskuläre Histiozytome, kapilläre Angiome und pyogene Granulome ähnlich malignen Tumoren verhielten (83). Die dilatierten Gefäße bei Basaliomen sind das Korrelat der inspektorisch erkennbaren Teleangiektasien, verwertbar als ein wichtiges diagnostisches Zeichen (173). Strittig ist in der Literatur, ob die Neovaskularisation z. B. beim kutanen malignen Melanom ein Alles-oder-Nichts-Ereignis mit nicht oder zahlreich sonographisch nachweisbaren Dopplersignalen ist (150) oder mit zunehmender Tumorgroße mit entsprechend zunehmenden Dopplersignalen insbesondere an der Tumorbasis assoziiert ist (84), wobei sich auch bei benignen keratotischen Läsionen teilweise eine dopplersonographisch nachweisbare Durchblutung findet (86), wie auch in der vorliegenden Studie bei einer senilen Hyperkeratose beobachtet. Als wahrscheinlichste Ursache wird eine entzündliche Veränderung der Dermis diskutiert (90). Leider kann diese Kombination einer benignen tumorösen Raumforderung mit einer entzündlichen Dermisveränderung wie in unserer Studie zu falsch positiven farbdopplersonographischen Malignomdiagnosen führen, wenn nicht klinisch eventuell bereits Entzündungszeichen erkennbar sind, die in der vorliegenden Studie bewußt nur in einem gesonderten Tabellenabschnitt (Tabelle 7-25 - Tabelle 7-32) berücksichtigt wurden. Möglicherweise kann eine fehlende Zunahme intratumorös erkennbarer Gefäße nach Signalverstärkerapplikation bei bereits nativ erkennbarer Tumorphypervaskularisation auf die Kombination einer gutartig-tumorösen mit einer entzündlichen Läsion hindeuten, jedoch ist das entsprechende Kollektiv in der vorliegenden Studie für eine derartige Schlußfolgerung zu klein.

In einer früheren Studie mit 141 pigmentierten Hauttumoren fanden sich außer bei benignen Tumoren mit -wie oben bereits beschrieben - pathognomonisch vaskulärer Struktur nahezu nur dopplernegative benigne Raumforderungen, während sämtliche untersuchten Basaliome und 96 % der über 0,9 mm in der Tiefe durchmessenden Melanome dopplerpositiv waren, so daß das Fehlen intratumoröser Dopplersignale ein wesentliches Benignitätskriterium war. Maligne Läsionen wurden in dieser Studie mit einer Sensitivität von 97 %, einer Spezifität von 69 %, einer positiven Korrektheit von 56 % und einer negativen Korrektheit von 98 % diagnostiziert. Insbesondere bei der Differenzierung zwischen nodulärem Melanom, Basalzellpapillom und benignem intradermalen Naevus war die Dopplersonographie hilfreich. Makuläre Läsionen hingegen waren in der Regel dopplernegativ und die Dopplersonographie somit in diesen Fällen wenig hilfreich (148).

Multiple weitere Studien mit Laser-Doppler-Flußmessungen führten zu ähnlichen Ergebnissen. Sie ergaben u.a., daß eine positive Korrelation zwischen Melanomdicke und Durchblutung sowie eine Proportionalität zwischen Tumorwachstum und Angiogeneogenese bestehen (150). Eine Hypervaskularisation bei Basaliomen und Melanomen wurde auch von Tur et. al. im Vergleich zu benignen Tumoren und zur normalen Dermis festgestellt, wobei eine fehlende Hypervaskularisation in der Regel eine Malignität ausschloß, da benigne Tumoren nahezu ausnahmslos keine Hypervaskularisation aufwiesen (164). Da bei 95 % aller malignen Melanome mit vaskulärer Invasion sich im weiteren Verlauf Metastasen bilden, ist die Vaskularisation auch ein wichtiger prognostischer Indikator (134). Eine weitere Studie mit 20 malignen Raumforderungen wie Basaliomen, Plattenepithelkarzinomen und Melanomen im Vergleich zu 20 benignen Läsionen zeigte ebenfalls eine höhere Vaskularisation bei den Malignomen (76).

Insgesamt kommt somit in Übereinstimmung mit unserer Studie der Angiogeneogenese hinsichtlich Dignitätseinschätzung und Differentialdiagnose eine eminente Bedeutung zu, die mit Hilfe der Dopplersonographie ohne größeren zeitlichen, räumlichen, technischen oder personellen Aufwand nichtinvasiv diagnostisch genutzt werden kann. Invasive Untersuchungen und Therapien wie Biopsien und Exstirpationen mit entsprechenden negativen kosmetischen Auswirkungen insbesondere im Gesichtsbereich könnten bei entsprechender Validität der Dopplersonographie vermieden werden und eventuell zunächst durch engmaschige sonographische und klinische Verlaufskontrollen substituiert werden. Auch andere Autoren schlossen aus ihren Untersuchungen, daß insbesondere bei pigmentierten Läsionen die Dopplersonographie vorteilhaft ist in Anbetracht der überwiegenden Benignität der Läsionen, und somit eine routinemäßige Biopsie oder

chirurgische Exzision nicht gerechtfertigt sind (148). Andererseits könnte bei dopplersonographisch deutlichen Malignitätszeichen auf eine Biopsie mit eventueller Zellverschleppung verzichtet und unmittelbar eine Exzision in toto durchgeführt werden.

Eine konkrete differentialdiagnostische Einordnung der einzelnen Raumforderungen gelang in dieser Studie mit Hilfe der Farbdopplersonographie allerdings nicht, da sich keine typischen differentialdiagnostischen Kriterien eruieren ließen. Auffällig war allerdings die Hypervaskularisation des tumornahen Gewebes bei Basaliomen, wie bereits in früheren Studien bei laserdopplersonographischen Untersuchungen beobachtet (121). Dieses Merkmal war zwar typischerweise, jedoch nicht ausschließlich bei Basaliomen zu beobachten, sondern gelegentlich auch bei Plattenepithelkarzinomen, und ist somit differentialdiagnostisch nicht spezifisch. Bei benignen Tumoren war ein derartiges Phänomen allerdings nicht in diesem Maße feststellbar.

Die Gabe des Signalverstärkers Levovist erwies sich als insgesamt sehr vorteilhaft für die Dignitätseinschätzung der in unserer Studie analysierten Raumforderungen. Elf nativ farbdopplersonographisch als benigne eingestufte Basaliome wurden nach Signalverstärkerapplikation als maligne bezeichnet aufgrund der nunmehr erkennbaren Hypervaskularisation. Bei acht Basaliomen war erst nach Signalverstärkergabe eine intratumoröse Vaskularisation mit einer Percentage vessel area von maximal 15,4 % nachweisbar. Nur bei insgesamt drei Basaliomen erhöhte sich der erkennbare Gefäßanteil am Tumorgesamtquerschnitt nach Levovistgabe nicht. Ein Plattenepithelkarzinom mit einer nativen Percentage vessel area von 3,4 % mit nur peripher erkennbarer Vaskularisation zeigte nach Levovistgabe einen Gefäßflächenanteil von 19,2 % mit nun auch deutlichen zentralen Gefäßen, so daß die Diagnose von "benigne" in der Nativuntersuchung in "maligne" in der signalverstärkten Untersuchung geändert wurde. Allerdings wurde auch ein Abszeß, der nativ bei fehlender Gefäßdarstellung korrekt als benigne eingestuft worden war, nach Signalverstärkergabe falsch positiv als maligne eingeschätzt bei nunmehr ausgeprägter, auch parazentraler Hypervaskularisation. Bei malignen Rezidivtumoren war die Percentage vessel area nativ in zwei, nach Signalverstärkergabe in fünf von neun Fällen als "maligne" einzustufen, wobei bei den weiterhin fälschlicherweise als benigne eingestuft wohl aufgrund der ausgeprägten postoperativen Veränderungen der Hautstruktur eine zuverlässige Bestimmung der Tumorgöße kaum möglich war und die Percentage vessel area eventuell teilweise zu niedrig berechnet wurde wegen der Miteinbeziehung von peritumorösem hypovaskularisiertem Narbengewebe in die Gesamttumorgöße. Bei Rezidivtumoren ist also eine Percentage vessel area über 5,0 % zwar als maligne, jedoch ein Wert unter 5,0 % nicht unbedingt als benigne anzusehen, insbesondere bei ausgeprägter Narbenbildung und schlechter Abgrenzbarkeit zur Umgebung.

Die in der vorliegenden Studie quantitativ analysierten Spektraldopplerparameter gaben weder vor noch nach Signalverstärkergabe signifikante Hinweise auf die Dignität der jeweiligen Raumforderung (Tabelle 7-6, Tabelle 7-7). Der Pulsatilitätsindex (PI) war mit einem Mittelwert von $1,41 \pm 0,37$ vor und $1,33 \pm 0,39$ nach Signalverstärkerapplikation bei benignen Tumoren nicht signifikant verschieden von dem maligner Tumoren, der $1,83 \pm 0,72$ nativ und $1,64 \pm 0,59$ signalverstärkt betrug. Auch der Widerstandsindex (RI) (benigne: $0,72 \pm 0,08$ nativ, $0,71 \pm 0,11$ signalverstärkt, maligne: $0,75 \pm 0,08$ nativ, $0,73 \pm 0,11$ signalverstärkt) und die übrigen analysierten Werte sowie deren Änderung nach Levovistgabe erbrachten keine Hinweise auf dignitätsspezifisch oder gar differentialdiagnostisch verwertbare Merkmale. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit früheren Studien, die zwar bei Angiomen, pyogenen Granulomen und malignen Läsionen im Vergleich zu benignen Naevi, Basalzellpapillomen, Histiocyten und Keratosen höhere systolische Werte der dopplersonographischen Parameter feststellten, jedoch ebenfalls ohne ausreichende Spezifität der Frequenzanalyse bei der Diagnosefindung (148). Bei Laser-Doppler-Flußmessungen wurde eine höhere maximale systolische und mittlere Frequenz bei Melanomen mit regionaler und systemischer Metastasierung im Vergleich zu mindestens zwei Jahre lang metastasenfremen Melanomen beobachtet, wobei die enddiastolische Frequenz sich nicht signifikant unterschied (149), so daß zumindest ein prognostischer Wert der Frequenzanalyse bei Melanomen möglich erscheint. Eine positive Korrelation zwischen Tumordicke und maximaler systolischer Frequenz kann als Zeichen zunehmender Blutflußgeschwindigkeit bei zunehmender Tumormasse gewertet werden (149,150).

Dopplersonographische Untersuchungen beim Mammakarzinom (21,171) und metastatisch befallenen zervikalen Lymphknoten (108) zeigten hohe systolische und hohe durchschnittliche sowie kontinuierliche diastolische Flüsse, die vermutlich auf die große Zahl versorgender Gefäße mit AV-Shunts und somit hohem Gesamtgefäßquerschnitt mit niedrigem Flußwiderstand zurückzuführen sind (23). Eine differentialdiagnostische Bedeutung wurde jedoch wie auch in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen (135,136).

Hohe Widerstands- und Pulsatilitätsindexwerte sollen häufiger in malignen Tumoren unabhängig von ihrer Lokalisation und ihrer histologischen Gewebszuordnung nachweisbar sein, wobei jedoch im Gegensatz hierzu andere Studien typischerweise hohe Werte bei benignen Raumforderungen der Ovarien und der Adnexe fanden (24,45,96,126,151,163,176). Bei Mammatumoren soll ein RI über 0,7 als Malignitätskriterium mit einer Sensitivität von 84 % und einer Spezifität zwischen 80 und 82 % dienen können (118,119). Dieses wurde jedoch in anderen Studien mit 23 benignen und 51 malignen (136) bzw. 54 benignen und 73 malignen Läsionen (94) wegen der großen Streubreite der Werte nicht bestätigt (136). Bei der Dignitätsbestimmung von Lymphknoten sollen Pulsatilitätsindexwerte zwischen 1,5 und 1,8 sowie Widerstandsindexwerte zwischen 0,8 und 1,0 oder höhere Werte auf Malignität hinweisen (28,109,152,163). Auch bei Leberläsionen gelten ein RI über 0,9 und ein PI über 1,5 als malignitätssuspekt (37). Dagegen finden sich bei malignen Tumoren der Adnexe und Ovarien gewöhnlich niedrige PI- und RI-Werte mit nunmehr oberen Grenzwerten zwischen 0,7 und 1,1 für den PI bzw. 0,39 und 0,64 für den RI (24,45,96,126,151,163,176). Niedrige Indizes sollen auf ein verstärktes Wachstumspotential bei Ovarialtumoren hinweisen (95). Während hohe Indexwerte auf einen hohen Gefäßwiderstand hinweisen mit relativ hohem systolischen und niedrigem diastolischen Fluß, sind niedrige Werte Zeichen eines geringen Gefäßwiderstandes, wie er z.B. bei arteriovenösen Shunts zu beobachten ist. Da systolische und diastolische Flußgeschwindigkeiten nicht nur durch die "nachgeschalteten" intratumorösen Gefäßparameter, sondern auch durch die "vorgeschedelten" Herz-Kreislauf-Parameter und somit multifaktoriell beeinflusst werden, ist ihre Aussagekraft eingeschränkt, insbesondere da mit einer physiologisch und altersabhängig bereits hohen Variabilität der Werte zu rechnen ist. Insbesondere die sehr widersprüchlichen Ergebnisse hinsichtlich der Aussagekraft und Grenzwerte dieser Indizes im Rahmen der Dignitätsbestimmung lassen die Dopplerspektralanalyse als nicht geeignet für die Tumordifferentialdiagnostik erscheinen, wie auch eine prospektive Analyse der hämodynamischen Parameter bei 100 malignen Raumforderungen unterschiedlicher Histologie und Lokalisation mit hoher Streubreite der Werte und ohne ausreichende Spezifität hinsichtlich der Dignitätsbestimmung zeigte (48).

7.8 **Schlußfolgerungen**

1. Die farbkodierte Duplexsonographie liefert wesentliche zusätzliche Informationen für die Dignitätsbestimmung von Raumforderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde.
2. Die farbdopplersonographische morphologische semiquantitative Vaskularisationsanalyse mittels Bestimmung der intratumorösen Gefäßanzahl und des Gefäßflächenanteils am Gesamttumorquerschnitt (percentage vessel area) nach Signalverstärkergabe ist der farbdopplersonographischen Nativuntersuchung, der B-Modus-Sonographie und der Spektraldoppleranalyse mittels der von uns analysierten Parameter bei der Dignitätseinschätzung überlegen.
3. Der fehlende Nachweis intratumoröser Gefäße in der signalverstärkten Farbdopplersonographie schließt eine Malignität der Raumforderung in der Regel aus, während das Erkennen von mindestens drei intratumorösen Gefäßen in einer Schnittebene und eine Percentage vessel area über 5,0 % dringend malignitätssuspekt sind und eine invasive Abklärung der Raumforderung sinnvoll erscheinen lassen.
4. Eine exakte differentialdiagnostische Einordnung der Tumoren mittels der signalverstärkten Farbdopplersonographie gelingt ebensowenig wie mit Hilfe anderer sonographischer Verfahren, obwohl bestimmte Tumoren wie z. B. Basaliome ein relativ typisches, aber nicht spezifisches Vaskularisationsmuster aufweisen können.
5. Tumorgröße und Tumorzelldifferenzierung (Grading) beeinflussen die Anzahl der farbdopplersonographisch erkennbaren intratumorösen Gefäße.
6. Postoperative Tumorrezidive können mittels der signalverstärkten Farbdopplersonographie zwar bei Erfüllung der farbdopplersonographischen Malignitätskriterien nach Signalverstärkergabe bezüglich ihrer Dignität als maligne eingeschätzt werden, jedoch ist der Ausschluß von Malignität aufgrund einer Unterschreitung der Vaskularisationsgrenzwerte im Gegensatz zu Primärtumoren nicht mit einer ausreichend hohen Treffsicherheit möglich.
7. Die Signalverstärkergabe führt bei der Dignitätseinschätzung von kutanen Raumforderungen zu einer deutlichen Erhöhung der Sensitivität, negativen Korrektheit und Treffsicherheit bei gleichzeitiger leichter Absenkung der Spezifität und positiven Korrektheit.

8 Ausblick

Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist es nicht gelungen, mit Hilfe eines singulären bildgebenden Verfahrens zu einer zuverlässigen Aussage hinsichtlich der Dignität oder gar Differentialdiagnose einer Raumforderung der Haut oder ihrer Anhangsgebilde zu gelangen. Die klinische, allerdings von diversen subjektiven untersuchucherabhängigen Faktoren beeinflusste Inspektion führt in der Regel zur Entscheidung über das weitere Vorgehen: Verlaufskontrolle, Biopsie oder Exstirpation in toto. Insbesondere bei Rezidiven in voroperierten Gebieten ist die klinische Beurteilung sehr erschwert, wenn nicht unmöglich. Die B-Modus-Sonographie und die hochauflösende Magnetresonanztomographie liefern zwar mit einer teilweise ausreichenden Zuverlässigkeit Informationen über die Größenausdehnung und Infiltrationstiefe des raumfordernden Prozesses, können jedoch zur Differentialdiagnose und Dignitätseinschätzung nur bei Vorliegen eindeutiger Merkmale einen Beitrag leisten. Die Magnetresonanztomographie hat bei relativ hohen Untersuchungskosten und noch nicht ubiquitärer Verfügbarkeit nicht die in sie gesetzten Erwartungen hinsichtlich dermatologischer Raumforderungen erfüllt. Die hochauflösende Sonographie wird bei zunehmender Verfügbarkeit hochfrequenter Schallsonden zwischen 20 und 50 MHz zwar ein exakteres T-Staging ermöglichen; jedoch ist eine weitere Verbesserung hinsichtlich der Dignitätseinschätzung und Differentialdiagnose auch in Zukunft nur sehr eingeschränkt zu erwarten. Für das N- und M-Staging - also die Suche nach metastatisch befallenen Lymphknoten oder Organen - ist die Sonographie allerdings unter ökonomischen Aspekten und wegen der ubiquitären Verfügbarkeit und der geringen Belastung des Patienten anderen bildgebenden Verfahren hinsichtlich der Weichteildiagnostik in der Routineverlaufsbeobachtung überlegen.

Die farbkodierte Duplexsonographie wurde bereits in verschiedenen früheren Studien hinsichtlich ihrer Aussagekraft in der Diagnostik von Tumoren unterschiedlicher Lokalisation, Differenzierung und histologischer Zuordnung geprüft und konnte auch bereits wertvolle Beiträge zur Dignitätseinschätzung, jedoch weniger zur Differentialdiagnose liefern. Wie die vorliegende Studie belegt, ist eine weitere Steigerung der diagnostischen Treffsicherheit durch den Einsatz von ultraschallsignalverstärkenden Substanzen in der Farbdopplersonographie möglich und sinnvoll. Der Aufwand in zeitlicher, räumlicher, personeller und ökonomischer Hinsicht ist gering angesichts u.a. kosmetisch und ökonomisch nicht wünschenswerter operativer Eingriffe infolge falsch-positiver Diagnosen.

Allerdings stellt die relativ kurze Halbwertszeit des Signalverstärkers von wenigen Minuten ein Problem dar, so daß die dopplersonographische Untersuchung trotz teilweise schwieriger Ableitung eines Dopplerspektrums aus den relativ kleinen Gefäßen sehr schnell durchzuführen ist und eventuell eine erneute Levovistinjektion erfolgen muß, wodurch der ökonomische Aspekt der Untersuchung beeinträchtigt wird..

Desweiteren sind weitere Studien mit höherfrequenten Schallsonden empfehlenswert, um auch die B-Modus-Dignitätskriterien vollständig ausnutzen zu können, welche in der vorliegenden Studie nicht im Vordergrund standen. Eventuell ließen sich mit Hilfe höherfrequenter Schallsondenfrequenz die bei Tumoren anderer Lokalisation wie z.B. bei Mammatumoren oder bei vergrößerten Lymphknoten bekannten gefäßmorphologischen dignitätsspezifischen Aspekte - Tumorrandpenetration, serpiginöser Verlauf, AV-Shunts etc. - auch deutlicher bei Raumforderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde evaluieren. Dieses war derzeit wegen der geringen Größe der untersuchten Strukturen nur eingeschränkt möglich.

Unter Berücksichtigung dieser technischen Verbesserungen sollte die Erarbeitung neuer bzw. die exaktere Dokumentation von Tumoren anderer Lokalisation bekannten Dignitätskriterien möglich sein. Die diagnostische Treffsicherheit ließe sich bei Erarbeitung nicht nur dignitätsspezifischer,

sondern auch differentialdiagnostischer Kriterien steigern, wenn die falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnisse der vorliegenden Studie bestimmten, eventuell mittels sonstiger einfacher Diagnoseverfahren weiter abzuklärenden histologischen Diagnosegruppen zuzuordnen wären. Die geringen Fallzahlen der einzelnen Diagnosegruppen in der vorliegenden Studie erlaubten dieses nicht.

Anhang A

Literaturverzeichnis

1. Albrecht T., Urbank A., Bauer A., Mahler M., Blomley M., Cosgrove D. O., Schliep R.: Levovist-Infusionen - Verlängerung und Optimierung des diagnostischen Fensters. *Fortschr. Röntgenstr.* 168 *Suppl.* 1 (1998) 220.
2. Albrecht T., Urbank A., Mahler M., Bauer A., Doré A., Blomley M. J. K., Cosgrove D. O., Schliep R.: Prolongation and optimisation of Doppler enhancement with a microbubble ultrasound contrast agent by continuous infusion: preliminary experience. *Radiology* 207 (1998) 393 - 397.
3. Alexander H. D., Miller L.: Determining skin thickness with pulsed ultrasound. *J. Invest. Dermatol.* 72 (1979) 17 - 19.
4. Algire G. H., Chalkley H. W.: Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo: 1. Vascular reactions of mice to wounds and to normal and to neoplastic transplants. *J. Natl. Can. Inst.* 6 (1945) 73 - 85.
5. Ausprunk D. H., Folkman J.: Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during angiogenesis. *Microvasc. Res.* 14 (1977) 53 - 65.
6. Bandmann H.-J.: Anatomie der Haut. In: Korting G. W.: *Dermatologie in Praxis und Klinik für die fachärztliche Weiterbildung in vier Bänden. Band 1* Thieme Verlag Stuttgart (1980) 1 - 53.
7. Bauer A., Becker G., Krone A., Fröhlich T., Bogdahn U.: Transcranial duplex sonography using ultrasound contrast enhancer. *Clin. Radiol.* 1 (1996) 19 - 23.
8. Benutzerhandbuch Aldus PhotoStyler® Version 2.0 Special / Microsoft Windows, Microsoft.
9. Braun-Falco O., Schmöckel C.: Maligne Melanome. *Hautarzt* 27 (1976) 291 - 295.
10. Bräuninger W., Borg K., Korting G. W.: Maligne Melanome in der Mainzer Hartklinik zwischen 1966 und 1981. *Ärztebl. Rheinl.-Pfalz* 35 (1982) 260 - 262.
11. Breitbart E. W., Müller C. E., Hicks R., Vieluf D.: Neue Entwicklung der Ultraschalldiagnostik in der Dermatologie. *Aktuel. Dermatol.* 15 (1989) 57 - 61.
12. Breitbart E. W., Rehpenning W.: Möglichkeiten und Grenzen der Ultraschalldiagnostik zur in-vivo-Bestimmung der Invasionstiefe des malignen Melanoms. *Z Hautkr.* 58 (1983) 975 - 987.
13. Breslow A.: Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann. Surg.* 172 (1970) 902 - 908.
14. Breslow A.: Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage: cutaneous melanoma. *Ann. Surg.* 182 (1975) 572 - 575.
15. Breslow A.: Problems in measurement of tumor thickness and level of invasion in cutaneous melanoma. *Human Pathology* 8 (1977) 1 - 2.
16. Breslow A., Macht S. D.: Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 145 (1977) 691 - 692.
17. Briles E. B., Kornfeld S.: Isolation and metastatic properties of detachment variance of B16 melanoma cells. *J. Natl. Cancer Inst.* 60 (1978) 1217 - 1222.
18. Buchner O.: *Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.* Hubner 10. Aufl. Bern / Stuttgart / Wien (1980).

19. Burgdorf W. H. C., Nasemann T. H., Jänner M., Schütte B.: Dermatopathologie. Springer Verlag Berlin / New York / Heidelberg (1983).
20. Burns, P. N., Hilpert P., Goldberg B. B.: Intravenous contrast agent for ultrasound Doppler: In vivo measurement of small vessel dose-response. IEEE Engl. Med. Biol. Soc. 12 (1990) 322 - 324.
21. Burns P. N., Halliwell M., Wells P. N. T.: Ultrasonic Doppler studies of the breast. Ultrasound Med. Biol. 8 (1982) 127 - 143.
22. Burns, P. N., Halliwell M., Wells P. N. T.: Ultrasonic dopplerstudies of the breast. Ultrasound Med. Biol. 8 (1982) 127 - 143.
23. Burns P. N., Virjee J M., Gowland M., Rimmer S., Wells P. N. T.: The origin of Doppler shift signals from breast tumors. In: Jellins J., Kobayashi T (eds.): Ultrasonic examination of the breast. J. Wiley & Sons Ltd. Chicester (1983) 379 - 384.
24. Buy J. N., Ghossain M. A., Hugol D., Hassen K., Sciote C., Truc J. B., Poitout P., Vadrot D.: Characterisation of adnexal masses: combination of color Doppler and conventional sonography compared with spectral Doppler analysis alone and conventional sonography alone. Am. J. Roentgenol. 166 (1996) 385 - 393.
25. Cavallo T., Sade R., Folkman J.: Tumor angiogenesis: Rapid induction of endothelial mitosis demonstrated by autoradiography . J. Cell. Biol. 54 (1972) 408 - 420.
26. Campani R., A. Bozzini, F. Calliada, O. Bottinelli, R. Anguissola, M. P. Conti, G. Corsi: Color Doppler imaging of liver metastases. The value phase-3 of a US contrast agent: SH U 508 A (Levovist) Schering. Radiol. Med. Torino 87 (Suppl. 1) (1994) 32 - 40.
27. Causemann C.: Bioeffekte der kombinierten Ultraschall- und Kontrastmitteleinwirkung. Dissertation Berlin, Journal-Nr. 1769 (1994) 57 - 59.
28. Choi M. Y., Lee J. W., Jang K. J.: Distinction between benign and malignant causes of cervical, axillary, and inguinal lymphadenopathy: value of Doppler spectral waveform analysis. Am. J. Roentgenol. 165 (1995) 981 - 984.
29. Clark W. H., From L., Bernardino E. A., Mihm M. C.: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. Cancer Research 29 (1969) 705 - 727.
30. Clark W. H., Goldman L., Mastrangelo M. J.: Human malignant melanoma. Greve & Statton New York, San Francisco, London (1979).
31. Clark W. H. jr.: The histogenesis and biologic behavior of primary malignant melanoma of the skin. Cancer Res. 29 (1969) 705 - 726.
32. Cosgrove D.: Ultrasound contrast enhancement of tumors. Clin. Radiol. 1 (1996) 44 - 49.
33. Cosgrove D.: Tumor vascularity. Angiol. 47 (1996) 55 - 61.
34. CRC Melanoma Pathology Panel: A nationwide survey of observer variation in the diagnosis of thin cutaneous malignant melanoma including the MIN terminology. J. Clin. Pathol. 50 (1997) 202 - 205.
35. Daly C. H., Wheeler J. B.: The use of ultrasonic thickness measurement in the clinical evaluation of the oral soft tissues. Int. Dent. J. 21 (1971) 418 - 429.
36. Day C. L., Lew R. A., Mihm M. C.: The natural break point for primary thickness in clinical stage I melanoma. New Engl. J. Med. 305 (1981) 1155.
37. De Gaetano A. M., Barbaro B., Chiarla C., De Franco A., Maresca G., Marano P.: Caratterizzazione tissutale delle lesioni focali epatiche mediante eco color Doppler. Radiol. Med. Torino 89 (1995) 453 - 463.
38. De Jong N.: Physics of microbubble scattering. In: Nanda N. C., Schlieff R., Goldberg B. B.: Advances in echo imaging using contrast enhancement. Kluwer Academic Publishers 2nd

ed. (1997) 39 - 64.

39. Edwards C., Al-Aboosi M. M., Marks R.: The use of A-scan ultrasound in the assessment of small skin tumors. *Brit. J. Dermatol.* 121 (1989) 297 - 304.
40. Emmet A. J., Broadbent G. G.: Basal cell carcinoma in Queensland. *Aust. NZ. J. Surg.* 51 (1981) 576 - 590.
41. Fehske, W.: Praxis der konventionellen und farbkodierten Doppler-Echokardiographie. Huber, Bern (1988).
42. Fett J. W., Strydom D. J., Lobb R. R., Aldermann E. M., Bethune J. L., Riordan J. F., Vallee B. L.: Isolation and characterization of angiogenin, an angiogenic protein from carcinoma cells. *Biochemistry* 24 (1985) 5480 - 5486.
43. Fidler I. J.: Selection of successive tumour lines for metastasis. *Nat. New. Biol.* 242 (1973) 148 - 149.
44. Fidler I. J.: Biologic behavior of malignant melanoma cells correlated to their survival in vivo. *Cancer Res.* 35 (1975) 218 - 224.
45. Fidler I. J., Bucana C.: Mechanism of tumor cell resistance to lysis by syngeneic lymphocytes. *Cancer Res.* 37 (1977) 3945 - 3951.
46. Fields S., Dunn F.: Correlation of echocardiographic visualizability of tissue with biological composition and physiological state. *J. Acoust. Soc. Amer.* 54 (1973) 809 - 812.
47. Fink I. J., Miller D. J., Shawker T. H.: Lipid emulsions for hepatic sonography: An experimental study in rabbits. *Ultrasonic Imag.* 7 (1985) 191 - 197.
48. Flais S., Lassau N., Leclerc J.: Etude de la vascularisation tumorale. Apport de l'échographie-Doppler. *J. Radiol.* 77 (1996) 1207 - 1212.
49. Flügge G., Rassner G.: Darstellung von S-100-Protein in malignen Melanomen der Haut. *Hautarzt* 40 (1989) 290 - 295.
50. Folkman J., Klagsburn M.: Tumor angiogenesis: Effect on tumor growth and immunity. In: Gottlieb A. A., Plescia O. J., Bishop D. H. L. (eds.): *Fundamental aspects of neoplasia*. Springer Verlag New York (1975) 401 - 412.
51. Folkman J., Klagsburn M.: Angiogenic factors. *Science* 235 (1987) 442 - 447.
52. Folkman J., Hochberg M.: Self-regulation of growth in three dimensions. *J. Exptl. Med.* 138 (1973) 745 - 753.
53. Fornage B., McGavran M. H., Duvic M., Waldron C. A.: Imaging of the skin with 20-MHz US. *Radiology* 189 (1993) 69 - 76.
54. Fornage B.: Sonography of the skin and subcutaneous tissues. *Radiol. Med.* 85 (1993) 149 - 155.
55. Forsberg, F., J. B. Liu, P. N. Burns, D. A. Merton, B. B. Goldberg: Artefacts in ultrasonic contrast agent studies. *J. Ultrasound. Med.* 13 (1994) 357 - 365.
56. el Gammal, S., Auer T., Hoffmann K., Matthes U., Altmeyer P.: Möglichkeiten und Grenzen der hochauflösenden (20 und 50 MHz) Sonographie in der Dermatologie. *Akt. Dermatologie* 18 (1992) 197 - 208.
57. el Gammal, S., Aygen S., Hartwig R., Bauermann T., Hoffmann K., Altmeyer P.: NMR Mikroskopie der menschlichen Haut. *Z. Hautkr.* 67 (1992) 14 - 21.
58. Garbe C., Stadler R., Orfanos C. E.: Prognoseorientierte Therapie beim malignen Melanom. *Hautarzt* 37 (1986) 365 - 372.
59. Gassenmaier G., Kiesewetter F., Shell H., Zinner M.: Wertigkeit der hochauflösenden Sonographie für die Bestimmung des vertikalen Tumordurchmessers beim malignen

Melanom der Haut. *Hautarzt* 41 (1990) 360 - 364.

60. Gilchrest B. A.: Skin and aging process. CRC Press Inc. Boca Raton (1985).
61. Gimbrone M. A. jr., Leapman S., Cotran R. S., Folkman J.: Tumor angiogenesis: Iris neovascularization at a distance from experimental intraocular tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 50 (1973) 219 - 228.
62. Goldberg B. B., Liu J. B., Cosgrove D. O., Blomley M. J. K.: Echo-enhancing agents in tumors. In: Nanda N. C., Schlieff R., Goldberg B. B.: *Advances in echo imaging using contrast enhancement*. Kluwer Academic Publishers, 2nd ed. (1997) 585 - 614.
63. Goldberg, B. B., Liu J. B., Burns P. N., Merton D. A., Forsberg F.: Galactose-based intravenous sonographic contrast agent: Experimental studies. *J. Ultrasound Med.* 12 (1993) 463 - 470.
64. Gosling, R. G., D. H. King: Arterial assessment by Doppler-shift ultrasound. *Proc. Roy. Soc. Med.* 67 (1974) 447 - 449.
65. Gramiak R., Shah P. M.: Echocardiography of the aortic root. *Invest. Radiol.* 3 (1968) 356 - 366.
66. Gutberlet M., S. Venz, R. Neuhaus, T. Ehrenstein, A. J. Lemke, T. J. Vogl, N. Hosten, P. Neuhaus, R. Felix: Kontrastmittelgestützte Duplexsonographie: Darstellung der Arteria hepatica nach orthotoper Lebertransplantation. *Fortschr. Röntgenstr.* 166 (1997) 411 - 416.
67. Hagedorn M., C. Thomas, G. Gebert: Haut. In: C. Thomas: *Grundlagen der klinischen Medizin*. Schattauer Verlag, Stuttgart (1990) 1 – 14, 109 - 152.
68. Hagen-Anser S. L.: Textbook of diagnostic ultrasonography. 3rd ed. Mosby, St. Louis (1989) 1 - 112.
69. Hoffmann K., el Gammal S., Altmeyer P.: B-Scan-Sonographie in der Dermatologie. *Hautarzt* 41 (1990) 7 - 16.
70. Hoffmann K., el Gammal S., Winkler K., Jung J., Pistorius K., Altmeyer P.: Possibilities of application of high-frequency ultrasound in clinical research. In: Altmeyer P., el Gammal S., Hoffmann K.: *Ultrasound in Dermatology*, Springer Verlag Berlin / Heidelberg (1992) 273 - 288.
71. Hoffmann K., el Gammal S., Winkler K., Jung J., Pistorius K., Altmeyer P.: Skin tumors in high-frequency ultrasound. In: Altmeyer P., el Gammal S., Hoffmann K.: *Ultrasound in Dermatology*, Springer Verlag Berlin / Heidelberg (1992) 181 - 201.
72. Hoffmann K., Stücker M., el Gammal S., Altmeyer P.: Digitale 20-MHz-Sonographie des Basalioms im B-Scan. *Hautarzt* 41 (1990) 333 - 339.
73. Hood A. F., Kwan T. H. H., Burnes D. C., Minh M. C.: *Primer of dermatopathology*. Little, Brown and Co. Boston / Toronto (1984).
74. Hosten N., Puls R., Shimbass O., Balzer J., Urbank A., Felix R.: Farb-Doppler-Sonographie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: Kontinuierliche Applikation eines Signalverstärkers. *Fortschr. Röntgenstr.* 169 (1998) 495 - 498.
75. Huber S., Delorme S., Zuna I.: Dynamische Erfassung der Kontrastmittelanflutung in der Dopplersonographie. *Radiologe* (1998); 38: 390 – 393.
76. Hughes B. R., Black D., Srivastava A., Dalziel K., Marks R.: Comparison of techniques for non-invasive assessment of skin tumours. *Clin. Experiment. Dermatol.* 12 (1987) 108 - 111.
77. Kalebic T., Garbisa S., Glaser B., Liotta L. A.: Basement membrane collagen: Degradation by migration of endothelial cells. *Science* 221 (1983) 281 - 283.
78. Kedar R. P., Cosgrove D. O., Smith I. E., Mansi J. L.: Breast carcinoma: measurement of tumor response to primary medical therapy with color Doppler flow imaging. *Radiology* 190 (1994) 825 - 830.

79. Kirsner R. S.: Margin assessment of selected basal cell carcinomas utilizing laser Doppler velocimetry. *Int. J. Dermatol.* 32 (1993) 290 - 292.
80. Kleeberg F.: Die Behandlung des malignen Melanoms. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 101 (1982) 904 - 908.
81. Klemp P., B. Staberg: The effects of antipsoriatic treatment on cutaneous blood flow in psoriasis measured by ¹³³Xenon washout method and laser Doppler velocimetry. *J. Invest. Dermatol.* 85 (1985) 259 - 263.
82. Konz B.: Operative Behandlung maligner Melanome. *Münch. Med. Wochenschr.* 123 (1981) 1918 - 1922.
83. Kraus W., Nake-Elias A., Schramm P.: Diagnostische Fortschritte bei malignen Melanomen durch die hochauflösende real-time-Sonographie. *Hautarzt* 36 (1985) 386 - 392.
84. Kröger K., Massalha K., Rudofsky G.: The use of the echo-enhancing agent Levovist: a new dimension in ultrasound. *Vasa* 27 (1998) 58 - 60.
85. Kumar V., Cotran R. S., Robbins S. L.: Neoplasia in basic pathology. W. B. Saunders 5th ed. (1992) 171 - 216.
86. Laidler P., Srivastava A., Hughes L. E., Woodcock J. P.: A study of the blood vessels in cutaneous melanoma using Doppler flowmetry and quantitative histology. Presented at the Pathological Society of Great Britain and Ireland, Cardiff, July 3rd - 5th 1985.
87. Leen E., C. S. McArdle: Ultrasound contrast agents in liver imaging. *Clin. Radiol.* 51 (1996) 35 - 39.
88. Leen E., W. J. Angerson, H. W. Warren, P. O'Goorman, B. Moule, E. C. Carter, C. S. McArdle: Improved sensitivity of colour Doppler flow imaging of colorectal hepatic metastases using galactose microparticles: a preliminary report. *Br. J. Surg.* 81 (1994) 252 - 254.
89. Lemke G.: Das Röntgen-Weichstrahlbild der gesunden Haut. *Archiv für klinisch experimentelle Dermatologie* 204 (1957) 253 - 261.
90. Lever W. F., Schaumburg-Lever G.: Histopathology of the skin. 6th ed. J. B. Lippincott Verlag Philadelphia (1983) 472 - 521.
91. Lohmann, W., Paul E.: In situ detection of melanomas by fluorescence measurements. *Naturwissenschaften* 75 (1988) 201 - 202.
92. MacLennan R., Green A. C., MacLeod G. R. C., Martin N. G.: Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *J. Nation. Cancer Inst.* 84 (1992) 1427 - 1432.
93. Madjar H., H. Prompeler, R. Schurmann, A. Goppinger, M. Breckwoldt, A. Pfeiderer: Verbesserung der Durchblutungsdiagnostik von Brusttumoren durch Echokontrastmittel. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 53 (1993) 866 - 869.
94. Madjar H., Prompeler H., Wolfarrt R., Bauknecht C., Pfeiderer A.: Farbdopplerflußdaten von Mammatumoren. *Ultraschall Med.* 15 (1994) 69 - 73.
95. Maly Z., Riss P., Deutinger J.: Localisation of blood vessels and qualitative assessment of blood flow in ovarian tumors. *Obstet. Gynkol.* 85 (1995) 33 - 36.
96. Maly Z.: Comparison of the results of conventional ultrasonography and color Doppler analysis in the evaluation of the nature of adnexal tumors. *Ceska Gynkol.* 59 (1994) 299 - 306.
97. Maresca G., B. Barbaro, V. Summaria, A. M. de Gaetano, M. Salcuni, P. Mirk, P. Marano: Color Doppler ultrasonography in the differential diagnosis of focal hepatic lesions. *Radiol. Med. Torino* 87 (Suppl. 1) (1994) 41 - 49.
98. Mäurer J.: Hochauflösende MRT von Hauttumoren - In vitro- und tierexperimentelle Studien zur Kontrastgebung von Gd-DTPA und Gd-DTPA-Plylysin, klinische Ergebnisse unter Verwendung von Gd-DTPA. Habilitation Freie Universität Berlin (1994).

99. Mäurer, J., F. D. Knollmann, C. Veuskens, W. Ebert, H. Bauer, R. Felix: Contrast enhanced high resolution MRI of cutaneous melanomas using Gd-DTPA and Gd-DTPA-polylysine: experimental results. *Skin Res. Technol.* 4 (1999) 49 - 53.
100. Medwin H.: Counting bubbles acoustically: a review. *Ultrasonics* 15 (1977) 7 - 13.
101. Meerbaum S.: Microbubble fluid dynamics of echocontrast. In: Nanda N. C., Schlieff R., Goldberg B. B.: *Advances in echo imaging using contrast enhancement*. Kluwer Academic Publishers 2nd ed. (1997) 11 - 38.
102. Mehraein Y.: Möglichkeiten und Grenzen der Ultraschalldiagnostik maligner und benigner Tumoren der Haut. Dissertation Ludwig-Maximilian-Universität München (1991).
103. Meltzer R. S., Tickner G., Sahines T. P., et al.: The source of ultrasound contrast effect. *J. Clin. Ultrasound* 8 (1980) 121 - 127.
104. Missouris C.G., C. M. Allen, F. G. Balen, T. Buckenham, W. R. Lees, G. A. McGregor: Non-invasive screening for renal artery stenosis with ultrasound contrast enhancement. *J. Hypertens.* 14 (1996) 519 - 524.
105. Miyachi S., Tada M., Miki Y.: Echographic evaluation of nodular lesions of the skin. *J. Dermatol.* 10 (1983) 221 - 227.
106. Mohr P.: Histologisch kontrollierte Ultraschallstudie zur Untersuchung der Echomuster von Hautschichten und ihrer Binnenstrukturen bei gesunder Haut. Dissertation Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (1991).
107. Morse P. M., Ingard K. U.: *Theoretical acoustics*. McGraw Hill, New York (1968) 418 - 441.
108. Mountford R. A., Atkinson P.: Doppler ultrasound examination of pathologically enlarged lymph nodes. *Br. J. Radiol.* 52 (1979) 464 - 467.
109. Na D. G., Lim H. K., Buyn H. S., Kim H. D., Ko Y. H., Baek J. H.: Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy: usefulness of color Doppler. *Am. J. Roentgenol.* 168 (1997) 1313 - 1316.
110. Naeser P., Thuomas K. A., Roberto A., Larsson B. S.: Changes in MR of malignant melanomas induced by glucose and fructose. A. clinical and experimental investigation. *Acta Radiologica* 32 (1991) 206 - 209.
111. Naeser P., Thuomas K. A., Roberto A., Larsson B. S.: Concomitant changes in MR image and morphology induced by glucose and fructose in B16 mouse melanomas. *Acta Radiologica* 33 (1992) 266 - 270.
112. Nicolson G. L., Winkelhake J. L.: Organ specificity of bloodborn tumour metastasis determined by cell adhesion? *Nature* 255 (1975) 230 - 232.
113. Oestensen J.: Albunex and beyond. *Clin. Radiol.* 51 (1996) *Suppl.* 8 - 10.
114. Ophir J., Gobuty A., McWhirt R.E., et al.: *Ultrasonic Imag.* 2 (1980) 67 - 77.
115. Orfanos C. E., Jung E. G., Rassner G., Wolff H. H., Garbe C.: Position paper of the melanoma committee of the German dermatological society on cutaneous malignant melanoma, with recommendations for diagnostic, treatment and follow-up. *Status* 1993/94. *Hautarzt* 45 (1994) 285 - 291.
116. Parker K. J.: A particulate contrast agent with potential for ultrasound imaging of the liver. *Ultrasound Med. Biol.* 13 (1987) 555 - 566.
117. Pepper M. S., Belin D., Montesano R., Orci L., Vassalli J.-D.: Transformation growth factor-beta 1 modulates basic fibroblast growth factor induced proteolytic and angiogenic properties of endothelial cells in vitro. *J. Cell. Biol.* 111 (1990) 743 - 755.
118. Peters-Engl C., Medl M., Leodolter S.: Farbdopplersonographische Dignitätsbeurteilung von Mammatumoren. *Gynäkol. Geburtshilf. Rundschau* 34 (1994) 165 - 167.

119. Peters-Engl C., Medl M., Leodolter S.: The use of color coded and spectral Doppler ultrasound in the differentiation of benign and malignant breast lesions. *Br. J. Cancer* 71 (1995) 137 - 139.
120. Petrick J.: Spektralanalyse von Ultraschall-Doppler-Signalen mit und ohne Ultraschallkontrastmittel an Modellen von Blutgefäßen. Verlag Dr. Köster, Berlin (1996), 105 - 148.
121. Petruzzellis V., Vadala P., Inverardi D., Bandiera A., Mastrolonardo M., Di Vendra G.: Evaluation of basal cell carcinomas by laser Doppler flowmetry. *Eur. J. Dermatol.* 6 (1996) 244 - 250.
122. Pierard G. E. Pierard-Franchimont C., Lapiere C. M.: Proliferation and hyperplasia of vascular endothelium in human skin. *Am. J. Dermatopathol.* 7 (1985) 477 - 488.
123. Pourcelot, L.: Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane. *Inserum* 34 (1974) 213 - 240.
124. Powers J. E., Burns P. N., Souquet J.: Imaging instrumentation for ultrasound contrast agents. In: Nanda N. C., Schlieff R., Goldberg D. B.: *Advances in echo imaging using contrast enhancement*. Kluwer Academic Publishers 2nd ed. (1997) 139 - 170.
125. Ramos I., Taylor K. J. W., Kier R.: Tumor vascular singels with neovascular morphologic features. *Radiology* 166 (1988) 57 - 62.
126. Reles A., Wein U., Lichtenegger W.: Transvaginal color Doppler sonography and conventional sonography in the preoperative assessment of adnexal masses. *J. Clin. Ultrasound* 25 (1997) 217 - 225.
127. Ries F.: Clinical experience with echo-enhanced transcranial Doppler and duplex imaging. *J. Neuroimaging* 7 (*Suppl. 1*) (1997) 15 - 21.
128. Riva C., B. Ross, G. Besnedek: Laser Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries. *Invest Ophthalmol* 11 (1972) 936 - 944.
129. Rofstad E. K.: Growth and vascular structure of human melanoma xenografts. *Cell Tissue Kinet* 17 (1984) 91 - 101.
130. Rompel R., Petres J.: Variationen im ultrasonographischen Bild des malignen Melanoms. *Der Hautarzt* 44 (1993) 372 - 375.
131. Schelling, M., J. Gnirs, M. Braun, R. Busch, S. Maurer, W. Kuhn, K. T. M. Schneider, H. Graeff: Optimized differential diagnosis of breast lesions by combined B-mode and color Doppler sonography. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 10 (1997) 48 - 53.
132. Schlieff, R., Schürmann R., Niendorf H. P.: Ultraschallkontrastmittel auf Galaktose-Basis: Eigenschaften und Ergebnisse klinischer Prüfungen. Biermann-Verlag, Jahrbuch der Radiologie (1991).
133. Schlieff, R., Schürmann R., Niendorf H. P.: Basic properties and results of clinical trials of ultrasound contrast agents based on galactose. *Ann. Acad. Med. Singapore* 22 (1993) 762 - 767.
134. Schmoeckel C., Bockelbrink A., Bockelbrink H., Koutsis J., Braun Falco O.: Low and high risk malignant melanoma. Evaluation of clinical and histological prognostictors in 585 cases. *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.* 19 (1983) 227 - 235.
135. Schröder, R.-J., J. Mäurer, N. Hidajat, C. Willam, B. Hell, S. Weber, T. Vogl, R. Felix: Signalverstärkte farbkodierte Duplexsonographie reaktiv und metastatisch vergrößerter Lymphknoten. *Fortschr. Röntgenstr.* 168 (1998) 57 - 63.
136. Schröder, R.-J., J. Hadijuana, N. Hidajat, J. Mäurer, S. Venz, T. Vogl, S. Weber, R. Felix: Farbkodierte signalverstärkte Duplexsonographie raumfordernder intramammärer Prozesse. *Fortschr. Röntgenstr.* 168 (1998) 444 - 450.

137. Schurmann, R., R. Schliep: Saccharide-based contrastagents Characteristics and diagnostic potential. *Radiol. Med. Torino* 87 (*Suppl. 1*) (1994) 15 - 23.
138. Schurmann, R.: Saccharide-based contrast agents. Characteristics and diagnostic potential. *Radiol. Med. Torino* 87 (*5 Suppl. 1*) (1994) 15 - 23.
139. Schwaighofer B., Pohl-Markl H., Frühwald F., Stiglbauer R., Kokoschka E. M.: Der diagnostische Stellenwert des Ultraschalls beim malignen Melanom. *Fortschr. Röntgenstr.* 146 (1987) 409 - 411.
140. Schwaighofer B. W., Frühwald F. X. J., Pohl-Markl H., Neuhold A., Wicke L., Landrum W. L.: MRI evaluation of pigmented skin tumors. Preliminary study. *Investigative Radiology* 24 (1989) 289 - 293.
141. Shafir R., Itzchack Y., Heyman Z., Azizi A., Tsur H., Hiss J.: Preoperative ultrasonic measurement of the thickness of cutaneous malignant melanoma. *J. Ultrasound Med.* 3 (1984) 205 -208.
142. Siegert J.: Ultraschallkontrastmittel. In: Wolf K.-J., F. Fobbe: Farbkodierte Duplexsonographie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1993) 236.
143. Sitzer M., G. Rose, G. Furst, M. Siebler, H. Steinmetz: Characteristics and clinical value of an intravenous echo-enhancing agent in evaluation of high-grade internal carotid stenosis. *J. Neuroimaging* 7 (*Suppl. 1*) 22 - 25.
144. Solesvik O. V., Rofstad E. K., Brustad T.: Vascular structure of five human malignant melanomas grown in athymic nude mice. *Br. J. Cancer* 46 (1982) 557 - 567.
145. Soyer, H., Smolle P., Kresbach H., Hödl S., Glavanovitz P., Pachernegg H., Kerl H.: Zur Auflichtmikroskopie von Pigmenttumoren der Haut. *Hautarzt* 39 (1988) 223 - 227.
146. Spreafico C., R. Lanocita, L. F. Frigerio, G. Di Tolla, F. Garbagnati, M. Milella, A. Marchiano, G. Piragine, B. Damascelli: The Italian experience with SH U 508 A (Levovist) in breast disease. *Radiol. Med. Torino* 87 (*Suppl. 1*) (1994) 59 - 64.
147. Srivastava A., Laidler P., Hughes L. E., Woodcock J. P., Shedden E. J.: Neovascularisation in human cutaneous melanoma: a quantitative morphological Doppler ultrasound study. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 22 (1986) 1205 - 1209.
148. Srivastava A., Hughes B. R., Hughes L. E., Woodcock J. P.: Doppler ultrasound as an adjunct to the differential diagnosis of pigmented skin lesions. *Br. J. Surg.* 73 (1986) 790 - 792.
149. Srivastava A., Hughes L. E., Woodcock J. P., Laidler P.: Vascularity in cutaneous melanoma detected by Doppler sonography and histology: correlation with tumor behaviour. *Br. J. Cancer* 59 (1989) 89 - 91.
150. Srivastava A., Hughes L. E., Woodcock J. P., Shedden E. J.: The significance of blood flow in cutaneous malignant melanoma demonstrated by Doppler flowmetry. *Eur. J. Surg. Oncol.* 12 (1986) 13 - 18.
151. Stein S. M., Laifer-Narin S., Johnson M. B., Roman L. D., Muderspach L. I., Tyszka J. M., Ralls P. W.: Differentiation of benign and malignant adnexal masses: relative value of gray-scale, color Doppler, and spectral Doppler sonography. *Am. J. Roentgenol.* 164 (1995) 381 - 386.
152. Steinkamp H. J., Mäurer J., Cornehl M., Knobber D., Hettwer H., Felix R.: Recurrent cervical lymphadenopathy: differential diagnosis with color-duplex sonography. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 251 (1994) 404 - 409.
153. Stern M. D.: In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature* 254 (1975) 56 - 58.
154. Stücker M., Hoffmann K., el Gammal S., Altmeyer P.: The acoustic characteristics of the basal cell carcinoma in 20-MHz ultrasonography. In: Altmeyer P., el Gammal S., Hoffmann K.: *Ultrasound in Dermatology*. Springer Verlag Berlin (1992) 207 - 220.

155. Takahashi M., Kohda H.: Diagnostic utility of magnetic resonance imaging in malignant melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 27 (1992) 51 - 54.
156. Takahashi M.: Diagnostic utility of magnetic resonance imaging in malignant melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 28 (1993) 513 - 515.
157. Tanaka T., Riva C., Ben-Sira J.: Blood velocity measurements in human retinal vessels. *Science* 186 (1974) 830 - 831.
158. Tano S., Ueno N., Tomiyama T., Kimmura K.: Possibility of differentiating small hyperechoic liver tumours using contrast-enhanced colour Doppler ultrasonography: a preliminary study. *Clin. Radiol.* 52 (1997) 41 - 45.
159. Thörn M., Pontén F., Bergström R., Sparén P., Adami H. O.: Trends in tumor characteristics and survival of malignant melanoma 1960 - 1984: A population-based study in Sweden. *Br. J. Cancer* 70 (1994) 743 - 748.
160. Tonak J., Göhl J., Link W.: Studiengerechte chirurgische Therapie beim malignen Melanom. *Zentralbl. Hautkrankh.* 152 (1986) 736.
161. Trappeur D., Lander R., Bellows A. R., Folkman J.: Angiogenesis capacity as a diagnostic marker for human eye tumours. *Surgery* 86 (1979) 36 - 40.
162. Tratting S.: Velocity-Variance-Funktion: Zusatzinformationen in der farbkodierten Doppler-Sonographie der Karotiden. *Fortschr. Röntgenstr.* 153 (1990) 423 - 447.
163. Tschammler A., Gunzer U., Reinhart E., Hohmann D., Feller A. C., Müller W., Lackner K.: Dignitätsbeurteilung vergrößerter Lymphknoten durch qualitative und semiquantitative Auswertung der Lymphknotenperfusion mit der farbkodierten Duplexsonographie. *Fortschr. Geb. Röntgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr.* 154 (1991) 414 - 418.
164. Tur E., Brenner S.: Cutaneous blood flow measurements for the detection of malignancy in pigmented skin lesions. *Dermatology* 184 (1992) 8 - 11.
165. Valente P., Fassina G., Melchiori A., Masiello L., Cilli M., Vacca A., Onisto M., Santi L., Steller-Stevenson W. G., Albin A.: TIMP-2 over-expression reduces invasion and angiogenesis and protects B16F10 melanoma cells from apoptosis. *Int. J. Cancer* 75 (1998) 246 - 253.
166. Vaupel P.W., Kellcher D.K., Engel T.: Do changes in tumour blood flow necessarily lead to changes in tissue oxygenation and in bioenergetic status? *Adv. Exp. Med. Biol.* 361 (1994) 607 - 611.
167. Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J.: Thin stage 1 primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N. Engl. J. Med.* 318 (1988) 1159 - 1162.
168. Vieluf D., Korting H. C.: Assets and limitations of high-frequency ultrasound in the analysis of basal cell and squamous cell carcinomas. In: Altmeyer P., el Gammal S., Hoffmann K.: *Ultrasound in Dermatology*, Springer Verlag Berlin (1992) 202 - 206.
169. Warren B. A., Shubik P.: The growth of the blood supply to melanoma transplants in hamster cheek pouch. *Lab. Invest.* 15 (1966) 464 - 468.
170. Warren B. A.: In vivo and electron microscopic study of vessels in a haemangiopericytoma of the hamster. *Angiologica* 5 (1968) 230 - 249.
171. Wells, P. N. T., Halliwell M., Skidmore R., Webb A. J., Woodcock J. P.: Tumour detection by ultrasonic Doppler blood flow signals. *Ultrasonic* 15 (1977) 231 - 232.
172. Wheeler T. C., Fleischer A. C.: Complex adnexal mass in pregnancy: predictive value of color Doppler sonography. *J. Ultrasound Med.* 16 (1997) 425 - 428.
173. Wolf J. E., Hubbler W.: Tumor angiogenic factor and human skin tumors. *Arch. Dermatol.* 111 (1975) 321 - 327.

174. Wolf K.-J., F. Fobbe: Farbkodierte Duplexsonographie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1993), 1 - 18, 19 - 36, 286 - 295.
175. Wood S. jr.: Pathogenesis of metastasis formation observed in rabbit ear chamber. Arch. Pathol. 66 (1958) 550 - 568.
176. Zanetta G., Vergani P., Lissono A.: Color Doppler ultrasound in the preoperative assessment of adnexal masses. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 73 (1994) 637 - 641.

Anhang B

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Schallausbreitung	4
Abbildung 2-2: Reflektion und Brechung des Schalls.	6
Abbildung 2-3: Anordnung der Funktionseinheiten am Beispiel des Ultraschallgerätes HDI 3000. ..	7
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Dopplerprinzips mit Schallreflektion an Erythrozyten. 10	
Abbildung 5-1: Versuchsaufbau (Schema).	17
Abbildung 5-2: Darstellung des schräg durch das Monitorbild verlaufenden, großlumigen Gefäßes mit einer Farbdopplersignalverstärkung des Grades 5.	23
Abbildung 5-3: Darstellung des schräg durch das Monitorbild verlaufenden, großlumigen Gefäßes mit einer Farbdopplersignalverstärkung des Grades 3.	23
Abbildung 5-4: Darstellung des schräg durch das Monitorbild verlaufenden, großlumigen Gefäßes mit einer Farbdopplersignalverstärkung des Grades 1.	24
Abbildung 6-1: Schematische Darstellung von Kultur und Transplantation der B16-Melanom-Zellen. 31	
Abbildung 6-2: Versuchsaufbau: Versuchstier (4) auf dem beheizten Untersuchungstisch (3) mit aufgesetzter Schallsonde (5) und Sondenhalterungsstativ (6) sowie über eine Butterflykanüle (2) an eine Schwanzvene angeschlossenem Ultraschallkontrastmittelinjektionssystem (1). ...	34
Abbildung 6-3.	39
Abbildung 6-4.	39
Abbildung 6-5.	40
Abbildung 6-6.	40
Abbildung 6-7.	66
Abbildung 6-8.	66
Abbildung 6-9.	67
Abbildung 6-10.	67
Abbildung 6-11.	68
Abbildung 6-12: Vor Signalverstärkerapplikation.	68
Abbildung 6-13: Nach Signalverstärkerapplikation.	69
Abbildung 6-14.	69
Abbildung 6-15.	69
Abbildung 6-16.	70
Abbildung 6-17.	70
Abbildung 6-18.	71
Abbildung 6-19.	71
Abbildung 6-20.	72

Abbildung 7-1: A-Modus-Darstellung der normalen Haut (Schemazeichnung).....	81
Abbildung 7-2: B-Modus-Darstellung der normalen Haut in der 12-MHz-B-Modus-Sonographie. ..	82
Abbildung 7-3.....	82
Abbildung 7-4.....	83
Abbildung 7-5.....	83
Abbildung 7-6: Einteilung der Kopf-Hals-Regionen.....	91
Abbildung 7-7: Native (= vor Levovistgabe) frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.....	150
Abbildung 7-8: Native (= vor Levovistgabe) amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.....	150
Abbildung 7-9.....	150
Abbildung 7-10: Signalverstärkte (= nach Levovistgabe) amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie (peritumoröses arterielles Versorgungsgefäß).....	151
Abbildung 7-11: Native frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.	151
Abbildung 7-12: Native amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.	151
Abbildung 7-13: Signalverstärkte frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.	152
Abbildung 7-14: Signalverstärkte frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.	152
Abbildung 7-15: Native frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.	152
Abbildung 7-16: Native amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.	153
Abbildung 7-17: Signalverstärkte frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.	153
Abbildung 7-18: Signalverstärkte amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.	153
Abbildung 7-19: Native frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.	154
Abbildung 7-20: Native amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.	154
Abbildung 7-21: Signalverstärkte frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.	154
Abbildung 7-22: Signalverstärkte amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.	155
Abbildung 7-23: Native frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.	155
Abbildung 7-24: Native amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.	156
Abbildung 7-25: Signalverstärkte (= nach Levovistgabe) frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.....	156
Abbildung 7-26: Signalverstärkte (= nach Levovistgabe) amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.....	156
Abbildung 7-27: Native (= vor Levovistgabe) frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.....	157
Abbildung 7-28.....	157
Abbildung 7-29: Signalverstärkte (= nach Levovistgabe) frequenzkodierte (= konventionelle) Farbdopplersonographie.....	157
Abbildung 7-30: Signalverstärkte amplitudenkodierte (= Power-) Farbdopplersonographie.	158

Anhang C

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Angiogenesebeeinflussende Faktoren.....	2
Tabelle 5-1: Beurteilungsschema für die optische Signalverstärkungsquantifizierung.....	20
Tabelle 6-1: Induktionsschema	33
Tabelle 6-2: Tumorgroße	43
Tabelle 6-3: Binnenstruktur der Tumoren in der B-Modus-Sonographie.....	44
Tabelle 6-4: Binnenechogenität der Tumoren in der B-Modus-Sonographie	45
Tabelle 6-5: Abgrenzbarkeit der Tumoren vom umgebenden Gewebe in der B-Modus-Sonographie	46
Tabelle 6-6: Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbare intratumoröse Gefäßzahl	47
Tabelle 6-7: Farbdopplersonographische Beurteilung der Gefäßarchitektur.....	48
Tabelle 6-8: Farbdopplersonographisch in repräsentativen Schnitten erkennbarer Gefäßflächenanteil an der Tumorquerschnittsfläche (PVA = percentage vessel area, MW = Mittelwerte, SA = Standardabweichungen).....	49
Tabelle 6-9: Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbare peritumoröse Gefäßzahl	50
Tabelle 6-10: Spektraldopplersonographische Perfusionsindizes (vmean = mittlere Flußgeschwindigkeit in cm/sec, RI = Widerstandsindizes, PI = Pulsatilitätsindizes, MW = Mittelwerte, SA = Standardabweichungen).....	51
Tabelle 6-11: Histologisch bestimmter Vaskularisationsgrad	52
Tabelle 6-12: Histologisch bestimmter Nekrotisierungsgrad	53
Tabelle 6-13: Vergleich von histologischem und sonographischem Tumolvaskularisationsgrad (intratumoröse Gefäßzahl)	55
Tabelle 6-14: Vergleich von histologischem und sonographischem Tumolvaskularisationsgrad (percentage vessel area)	56
Tabelle 6-15: Korrelationen und Signifikanzen (Teil 1)	57
Tabelle 6-16: Korrelationen und Signifikanzen (Teil 2)	58
Tabelle 6-17: Korrelationen und Signifikanzen (Teil 3)	59
Tabelle 6-18: Größenbestimmung (intrakutane Tumoren)	61
Tabelle 6-19: Größenbestimmung (subkutane Tumoren)	61
Tabelle 6-20: Morphologische Analyse (intrakutane Tumoren)	63
Tabelle 6-21: Morphologische Analyse (subkutane Tumoren)	63
Tabelle 6-22: Vaskularisationsanalyse (intrakutane Tumoren), sämtliche Angaben als Grade, percentage vessel area in %, LV = nach Levovistgabe.....	65
Tabelle 6-23: Vaskularisationsanalyse (subkutane Tumoren), sämtliche Angaben als Grade, percentage vessel area in %.....	65
Tabelle 6-24: Parameterwechselwirkungen.....	74

Tabelle 7-1: Lokalisation der Tumoren	92
Tabelle 7-2: Binnenechogenität der Tumoren in der B-Modus-Sonographie .(Maligne Raumforderungen)	93
Tabelle 7-3: Binnenechogenität der Tumoren in der B-Modus-Sonographie	95
Tabelle 7-4: Abgrenzbarkeit der Tumoren vom umgebenden Gewebe in der B-Modus-Sonographie (Maligne Raumforderungen)	97
Tabelle 7-5: Abgrenzbarkeit der Tumoren vom umgebenden Gewebe in der B-Modus-Sonographie (Benigne Raumforderungen).....	98
Tabelle 7-6: Winkelabhängige Dopplerparameter Mittelwerte + Standardabweichungen, Minimalwerte - Maximalwerte)	100
Tabelle 7-7: Winkelunabhängige Dopplerparameter (Mittelwerte + Standardabweichungen, Minimalwerte - Maximalwerte)	101
Tabelle 7-8: Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbare Tumorgefäßzahl (Übersicht)	103
Tabelle 7-9: Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbare Tumorgefäßzahl (Einzeldiagnosen, maligne Raumforderungen)	104
Tabelle 7-10: Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbare Tumorgefäßzahl (Einzeldiagnosen, benigne Raumforderungen)	106
Tabelle 7-11: Farbdopplersonographisch in einem repräsentativen Schnitt erkennbare Tumorgefäßzahl (Gliederung nach Gewebsarten)	107
Tabelle 7-12: Farbdopplersonographisch in repräsentativen Schnitten erkennbarer Gefäßanteil an der Tumorquerschnittsfläche bei malignen Raumforderungen (PVA = percentage vessel area, MW = Mittelwerte, SA = Standardabweichungen).....	110
Tabelle 7-13: Farbdopplersonographisch in repräsentativen Schnitten erkennbarer Gefäßanteil an der Tumorquerschnittsfläche bei benignen Raumforderungen (PVA = percentage vessel area, MW = Mittelwerte, SA = Standardabweichungen).....	111
Tabelle 7-14: Farbdopplersonographisch in repräsentativen Schnitten erkennbarer Gefäßanteil an der Tumorquerschnittsfläche bei benignen Raumforderungen (Gliederung nach Gewebsarten).....	112
Tabelle 7-15: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)	116
Tabelle 7-16: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)	117
Tabelle 7-17: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen	118
Tabelle 7-18: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primärtumoren ohne Rezidivtumoren).....	119
Tabelle 7-19: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 9 Rezidivtumoren)	120
Tabelle 7-20: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 9 Rezidivtumoren)	121
Tabelle 7-21: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 61 epitheliale Tumoren)	122
Tabelle 7-22: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 52 primäre und metastatische epitheliale Tumoren ohne Rezidive)	123

Tabelle 7-23: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 61 epitheliale Tumoren)	124
Tabelle 7-24: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 52 primäre und metastatische epitheliale Tumoren ohne Rezidive)	125
Tabelle 7-25: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)	126
Tabelle 7-26: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)	127
Tabelle 7-27: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)	128
Tabelle 7-28: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primärtumoren ohne Rezidivtumoren)	129
Tabelle 7-29: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primärtumoren ohne Rezidivtumoren)	130
Tabelle 7-30: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primärtumoren ohne Rezidivtumoren)	131
Tabelle 7-31: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 9 Rezidivtumoren)	132
Tabelle 7-32: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 61 epitheliale Tumoren)	133
Tabelle 7-33: Diagnostische Wertigkeit der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 52 primäre und metastatische epitheliale Tumoren ohne Rezidive)	134
Tabelle 7-34: Validität der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)	135
Tabelle 7-35: Validität der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primär- und 9 Rezidivtumoren)	137
Tabelle 7-36: Validität der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primärtumoren ohne Rezidivtumoren)	139
Tabelle 7-37: Validität der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 74 Primärtumoren ohne Rezidivtumoren)	140
Tabelle 7-38: Validität der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 61 bzw. 52 epitheliale Tumoren mit bzw. ohne Rezidivtumoren)	142
Tabelle 7-39: Validität der farbdopplersonographischen Dignitätskriterien (n = 61 bzw. 52 epitheliale Tumoren mit bzw. ohne Rezidivtumoren)	143
Tabelle 7-40: Morphologische Analyse (klin. = durch Verlaufsbeobachtung gesichert, hist. = durch histologische Analyse gesichert)	146
Tabelle 7-41: Vaskularisationsanalyse (sämtliche Angaben als Grade, percentage vessel area in %, LV = nach Levovistgabe, klin. = durch Verlaufsbeobachtung gesichert, hist. = durch histologische Analyse gesichert)	149

Lebenslauf

Geburtsdatum	18.10.1963
Geburtsort	Berlin
Eltern	Kurt Schröder und Ursula Schröder, geb. Schöneich (verstorben)
Familienstand	verheiratet

Schulbildung:

1969 - 1973	Evangelische Grundschule Steglitz
1973 - 1981	Gymnasium Steglitz
18.12.1981	Abitur am Gymnasium Steglitz

Hochschulbildung:

Sommersemester 1982	Studium der Chemie an der Freien Universität Berlin
Wintersemester 1982/83 bis Sommersemester 1988	Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin
19.10.1988	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08.09.1989	Promotion "Die Bedeutung des orientierenden Colonkontrasteinlaufes mit wasserlöslichen Röntgenkontrastmitteln für Diagnostik und Therapie". Referenten: Prof. Dr. med. G. Specht und Prof. Dr. med. K.-J. Wolf.

Beruflicher Werdegang:

- | | |
|-------------------------|--|
| 16.01.1989 - 15.07.1990 | Arzt im Praktikum in der Chirurgischen Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses Berlin
(Chefarzt: Prof. Dr. med. G. Specht) |
| 16.07.1990 - 30.06.1997 | Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Strahlenklinik und Poliklinik des Klinikums Charlottenburg bzw. Rudolf Virchow der Freien Universität Berlin
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix) |
| 25.02.1997 | Facharzt für Diagnostische Radiologie |
| Seit 01.07.1997 | Wissenschaftlicher Assistent (C 1) in der Strahlenklinik und Poliklinik der Charité, Standort Virchow-Klinikum, der Humboldt-Universität zu Berlin
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix) |

Selbständigkeitserklärung

Ich versichere, daß die vorliegende Habilitationsschrift von mir selbständig gefertigt und die verwendeten Daten von mir selbständig gewonnen wurden.

Berlin, den 31.01.2000

Dr. Ralf Jürgen Schröder